



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109715155 A

(43)申请公布日 2019.05.03

(21)申请号 201780056801.1

L·E·基斯 A·贝利亚弗

(22)申请日 2017.09.22

P·N·雷奥帕尔玛

(30)优先权数据

1616201.8 2016.09.23 GB

1713779.5 2017.08.29 GB

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 11038

代理人 徐达

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.03.15

(51)Int.Cl.

A61K 31/40(2006.01)

A61K 31/4025(2006.01)

A61K 31/403(2006.01)

A61K 31/4188(2006.01)

A61K 31/4196(2006.01)

A61K 31/451(2006.01)

A61P 25/00(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/PT2017/050022 2017.09.22

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/056854 EN 2018.03.29

(71)申请人 巴尔-波特拉及康邦亚股份有限公司

地址 葡萄牙圣马梅迪杜科罗纳杜

(72)发明人 P·苏亚雷斯达斯尔瓦 T·罗西

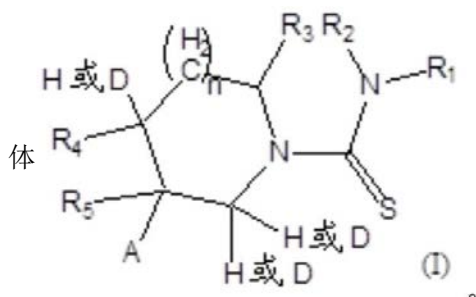
权利要求书5页 说明书117页 附图2页

(54)发明名称

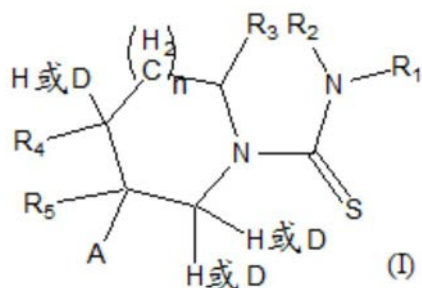
血脑屏障-穿透剂多巴胺-β-羟化酶抑制剂

(57)摘要

本发明涉及:(a)可用作多巴胺-β-羟化酶抑制剂的式I化合物(其中R₁至R₅、n和A如本文所定义)和其药学上可接受的盐或溶剂合物;(b)包含所述化合物、盐或溶剂合物的药物组合物;(c)所述化合物、盐或溶剂合物在疗法中的用途;(d)使用所述化合物、盐或溶剂合物治疗的治疗性方法;和(e)可用于合成所述化合物的方法和中间



1. 一种式I化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物，



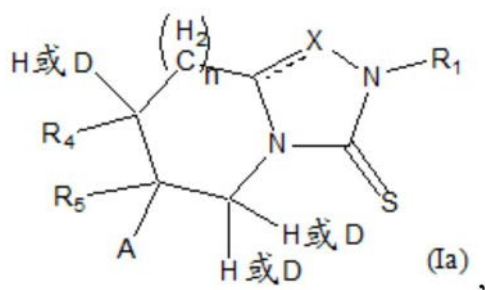
其中：

R₁是氢、C₁-C₆烷基、部分或完全氘代C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、C₂-C₆氰基烷基、C₁-C₆巯基烷基或氨基；

R₂是氢或C₁-C₃烷基；

R₃是氢或氧代；

或R₂和R₃组合以形成式Ia的结构：



其中：

X是CH₂、CR₆或N；

.....在X是CR₆或N时是双键，且在X是CH₂时是单键；

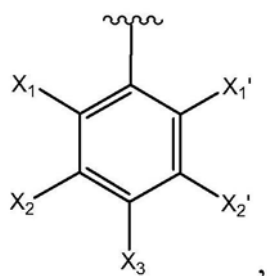
R₄是氢或C₁-C₃烷基；

R₅是氢或C₁-C₂烷基；

或R₄和R₅与其所连接的碳原子一起组合以形成环丙基环，其中所述CH₂部分任选地经两个氘原子取代；

R₆是氢；

A是C₅-C₇环烷基、呋喃基、噻吩基、甲基噻吩基或



其中：

X₁是氢、卤基或甲基；

X₁' 是氢或卤基；

X₂是氢、卤基或甲基；

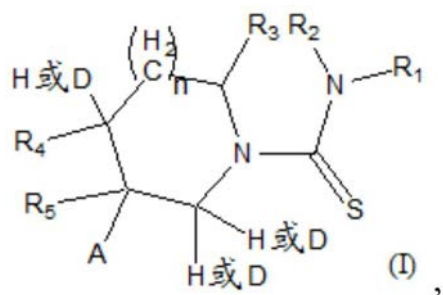
X₂' 是氢或卤基；

X₃是氢或氟；

n是0或1,且在n是0时,单键或双键接合R₃和R₄所连接的碳原子；

所述式I化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物用于疗法中。

2. 一种式I化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物，



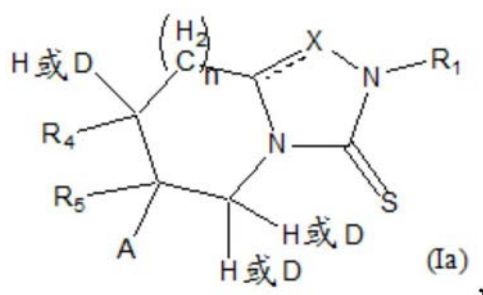
其中：

R₁是氢、C₁-C₆烷基、部分或完全氘代C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、C₂-C₆氰基烷基、C₁-C₆巯基烷基或氨基；

R₂是氢或C₁-C₃烷基；

R₃是氢或氧代；

或R₂和R₃组合以形成式Ia的结构：



其中：

X是CH₂、CR₆或N；

----- 在X是CR₆或N时是双键,且在X是CH₂时是单键；

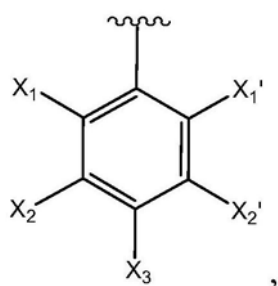
R₄是氢或C₁-C₃烷基；

R₅是氢或C₁-C₂烷基；

或R₄和R₅与其所连接的碳原子一起组合以形成环丙基环,其中所述CH₂部分任选地经两个氘原子取代；

R₆是氢；

A是C₅-C₇环烷基、呋喃基、噻吩基、甲基噻吩基或



其中：

X₁是氢、卤基或甲基；

X₁' 是氢或卤基；

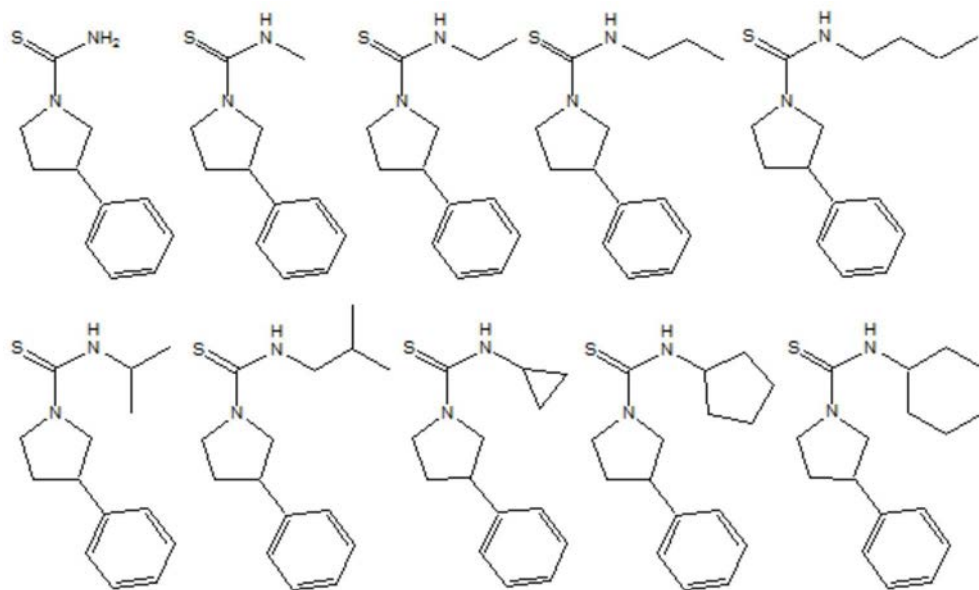
X₂是氢、卤基或甲基；

X₂' 是氢或卤基；

X₃是氢或氟；

n是0或1,且在n是0时,单键或双键接合R₃和R₄所连接的碳原子；

条件是排除以下化合物：



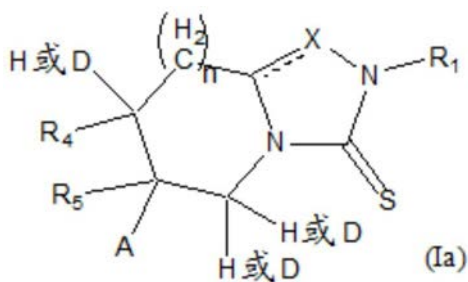
3. 根据权利要求1所述的用于疗法中的化合物或根据权利要求2所述的化合物,其中：

R₂是氢或C₁-C₃烷基；且

R₃是氢或氧代。

4. 根据权利要求1所述的用于疗法中的化合物或根据权利要求2所述的化合物,其中：

R₂和R₃组合以形成式Ia的结构：



其中：

X是CH₂、CR₆或N；

----- 在X是CR₆或N时是双键,且在X是CH₂时是单键。

5. 根据权利要求4所述的用于疗法中的化合物或根据权利要求4所述的化合物,其中

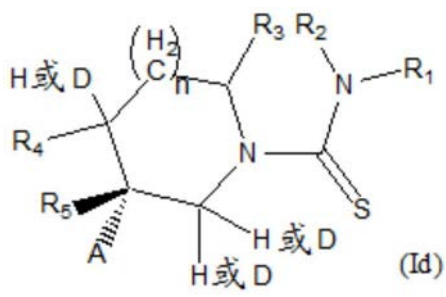
----- 是双键且X是CR₆。

6. 根据权利要求1或3至5所述的用于疗法中的化合物或根据权利要求2至5所述的化合

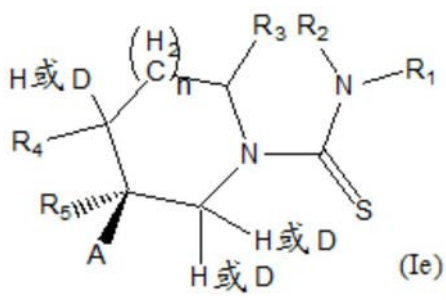
物,其中n是0且单键接合R₃和R₄所连接的碳原子。

7. 根据权利要求1或3至6所述的用于疗法中的化合物或根据权利要求2至6所述的化合物,其中R₄和R₅与其所连接的碳原子一起组合以形成环丙基环,其中所述CH₂部分任选地经两个氘原子取代。

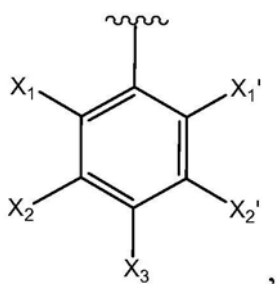
8. 根据权利要求1或3至7所述的用于疗法中的化合物或根据权利要求2至7所述的化合物,其中超过50%的取代基R₅和A具有式Id的立体化学构型



9. 根据权利要求1或3至7所述的用于疗法中的化合物或根据权利要求2至7所述的化合物,其中超过50%的取代基R₅和A具有式Ie的立体化学构型



10. 根据权利要求1或3至9所述的用于疗法中的化合物或根据权利要求2至9所述的化合物,其中A是



其中X₁、X₁'、X₂、X₂'和X₃如权利要求1中所定义。

11. 根据权利要求1或3至10所述的用于疗法中的化合物或根据权利要求2至10所述的化合物,其中R₁是氢、甲基、d₃-甲基、丙基、环丙基、氰基甲基、巯基乙基或氨基。

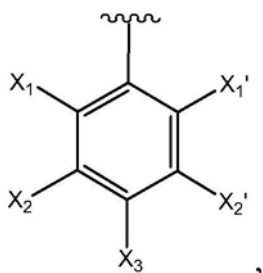
12. 根据权利要求3或6至11所述的用于疗法中的化合物或根据权利要求3或6至11所述的化合物,其中R₂是氢或甲基。

13. 根据权利要求3或6至12所述的用于疗法中的化合物或根据权利要求3或6至12所述的化合物,其中R₃是氢。

14. 根据权利要求1、3至6或8至13所述的用于疗法中的化合物或根据权利要求2至6或8至13所述的化合物,其中R₄是氢或甲基。

15. 根据权利要求1、3至6或8至14所述的用于疗法中的化合物或根据权利要求2至6或8至14所述的化合物,其中R₅是氢或甲基。

16. 根据权利要求1或3至15所述的用于疗法中的化合物或根据权利要求2至15所述的化合物,其中A是



其中:

X₁是氢、氟、氯或甲基;

X₁' 是氢、氟或氯;

X₂是氢、氟、氯、溴或甲基;

X₂' 是氢、氟、氯或溴;

X₃是氢或氟。

17. 如权利要求1所述的式I化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其用于治疗通过抑制所述中枢神经系统内的多巴胺-β-羟化酶得以改善的病况。

18. 一种如权利要求1所述的式I化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物的用途,其用于制造用于治疗通过抑制中枢神经系统内的多巴胺-β-羟化酶得以改善的病况的药剂。

19. 一种治疗或预防通过抑制中枢神经系统内的多巴胺-β-羟化酶得以改善的病况的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的如权利要求1所述的式I化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

20. 一种药物组合物,其包含 (i) 治疗有效量的如权利要求1所述的式I化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物;和 (ii) 药学上可接受的赋形剂。

血脑屏障-穿透剂多巴胺-β-羟化酶抑制剂

发明领域

[0001] 本发明涉及：(a) 可用作多巴胺-β-羟化酶抑制剂的化合物和其药学上可接受的盐或溶剂合物；(b) 包含所述化合物、盐或溶剂合物的药物组合物；(c) 所述化合物、盐或溶剂合物在疗法中的用途；(d) 使用所述化合物、盐或溶剂合物治疗的治疗性方法；和(e) 可用于合成所述化合物的方法和中间体。

[0002] 发明背景

[0003] 酶多巴胺-β-羟化酶 (DBH) (也称为多巴胺β-单氧合酶) 在外周和中枢神经系统 (CNS) 中均表达。DBH催化多巴胺 (DA) 的特异性羟基化以产生去甲肾上腺素 (norepinephrine), 也称为降肾上腺素 (noradrenaline, NA)。因此, DBH抑制剂可以抑制NA的生物合成, 从而限制其浓度并增加DA水平。

[0004] 通常, 研发DBH抑制剂的兴趣集中在以下假设: 这种酶的抑制可以在患有心血管病症 (例如高血压或慢性心力衰竭) 的患者中提供显著的临床改善。使用DBH抑制剂的原理是基于它们抑制NA的生物合成的能力, 其通过DA的酶促羟基化实现。通过抑制DBH来减少NA的生物合成可以直接抑制交感神经功能, 其活化是充血性心力衰竭的主要临床表现 (Parmley, W.W., Clin. Cardiol., 18:440-445, 1995)。因此, 外周DBH抑制剂减少交感神经驱动。

[0005] 发现DBH抑制剂也可用于CNS病症, 包括药物成瘾、精神障碍、认知降低或痴呆。例如, 可卡因主要通过抑制突触前多巴胺 (DA) 运输蛋白以及血清素和去甲肾上腺素运输蛋白来起作用。可卡因施用后突触DA水平增加, 且因此DA受体结合是可卡因加强的关键机制。可卡因还调节类鸦片体系, 特别是μ-类鸦片受体 (MOR)、κ-类鸦片受体 (KOR) 和前强啡肽原。尽管多巴胺路径的刺激可能足以引起可卡因的加强作用, 但DA运输蛋白基因缺失研究已经显示, 这种路径对于可卡因自施用的研发来说不是必需的。然而, MOR的选择性基因破坏将阻止可卡因自施用的研发。

[0006] 双硫仑 (Disulfiram) (安塔布司 (Antabuse)) 抑制醛脱氢酶 (ALDH) 且已用于治疗酒精中毒超过50年 (Fuller, R.K. 等, J. Amer. Med. Assoc., 256:1449-55, 1986), 发现其减少共依赖性患者群体中的酒精和可卡因摄取 (Carroll, K.M. 等, Arch. Gen. Psychiatry, 61:264-72, 2000; Carroll, K.M. 等, Addiction, 93:713-27, 1998; Carroll, K.M. 等, J. Stud. Alcohol, 54:199-208, 1993)。令人惊讶的是, 进一步的研究表明, 双硫仑至少与治疗不消耗酒精的可卡因成瘾者一样有效, 甚至可能更有效 (Carroll, K.M. 等, Arch. Gen. Psychiatry, 61:264-72, 2004; George, T.P. 等, Biol Psychiatry, 47:1080-6, 2000; Petrakis, I.L. 等, Addiction, 95:219-28, 2000)。因此, 不依赖ALDH的机制必须负责双硫仑促进可卡因节要的能力 (Gaval-Cruz, M. 等, Mol. Interv., 9:175-87, 2009; Weinshenker, D. 等, Neuropsychopharmacology, 32:1433-51, 2007)。随后, Schroeder等测试了在大鼠中双硫仑对可卡因和食物自施用行为的作用, 以及寻求可卡因的药物引发的恢复 (Schroeder, J.P. 等, Neuropsychopharmacology, 35:2440-9, 2010)。其结果表明, 双硫仑在治疗可卡因成瘾方面的效能与DBH的抑制和干扰环境刺激以触发复发的能力相关

(Schroeder, J.P. 等, *Neuropsychopharmacology*, 35:2440-9, 2010)。

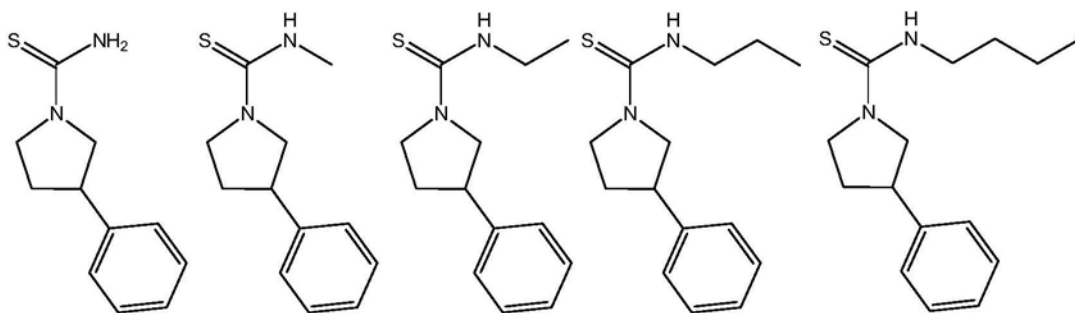
[0007] 此外,去甲肾上腺素能体系在许多认知领域中起作用,包括工作记忆、注意力和记忆巩固 (Coul, J.T. 等, *NeuroImage*, 10:705-15, 1999; McGaugh, J.L. 等, *Psychopharmacology*, 202:3-14, 2009; Sara, S.J., *Neuroscience*, 10:211-23, 2009)。然而,过量的去甲肾上腺素能体系活性可能会损害认知。动物研究已经显示过量去甲肾上腺素能活性与注意力和工作记忆损害之间的相关性 (Arnsten, A.F., *Nat.Rev.Neurosci.*, 10:410-22, 2009; Sara, S.J., *Neuroscience*, 10:211-23, 2009)。其它研究显示处在压力条件下的人的认知性能降低,表明过量的去甲肾上腺素能活性也影响人类认知 (Campbell, H.L. 等, *Pharmacol.Biochem.Behav.*, 88:222-9, 2008; Hermans, E.J. 等, *Science*, 334:1151-3, 2011)。鉴于认知性能与去甲肾上腺素能体系活性之间的这种相关性,仍然存在一个问题,即基础程度的活性差异是否与认知性能差异有关,以及这种关系是否也受年龄的影响。在外周和CNS中,去甲肾上腺素能体系活性在年长者中比在较年轻成人中高 (Featherstone, J.A. 等, *J.Gerontol.*, 42, 271-6, 1987; Lawlor, B.A. 等, *Biol.Psychiatry*, 38:185-8, 1995; Supiano, M.A. 等, *Am.J.Physiol.*, 259:E422-31, 1990)。先前已经展现,脑脊髓液NA的浓度在年长者中比在较年轻成人中高,但不清楚去甲肾上腺素能体系年龄差异可能是认知差异的因素。许多研究将过量去甲肾上腺素能活性与认知损害联系起来。因此,发现DBH抑制剂可用于增强认知,尤其在患有痴呆 (包括额颞叶痴呆 (FTD)、帕金森氏病和阿兹海默氏病 (AD) 或轻度认知损害 (MCI)) 的患者中。

[0008] 迄今为止,文献中已经报道了几种DBH抑制剂。发现早期的第一代和第二代实例 (例如双硫仑 (Goldstein, M. 等, *Life Sci.*, 3:763, 1964) 和二乙基二硫代氨基甲酸酯 (Lippmann, W. 等, *Biochem.Pharmacol.*, 18:2507, 1969) 或镰刀菌酸 (Hidaka, H. *Nature*, 231, 1971) 和芳香族或烷基硫脲 (Johnson, G.A. 等, *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, 171:80, 1970)) 具有低功效,展现对DBH的选择性差,并引起毒副作用。然而,发现第三代DBH抑制剂具有更大的功效,例如内匹司他 (nopicastat) (RS-25560-197, IC_{50} 9nM) (Stanley, W.C., 等, *Br.J.Pharmacol.*, 121:1803-1809, 1997), 其被研发用于早期临床试验。虽然其最初是为外周适应症 (高血压和充血性心力衰竭) 而研发,但重要的发现是发现内匹司他穿过血脑屏障 (BBB), 从而能够引起中枢以及外周作用。

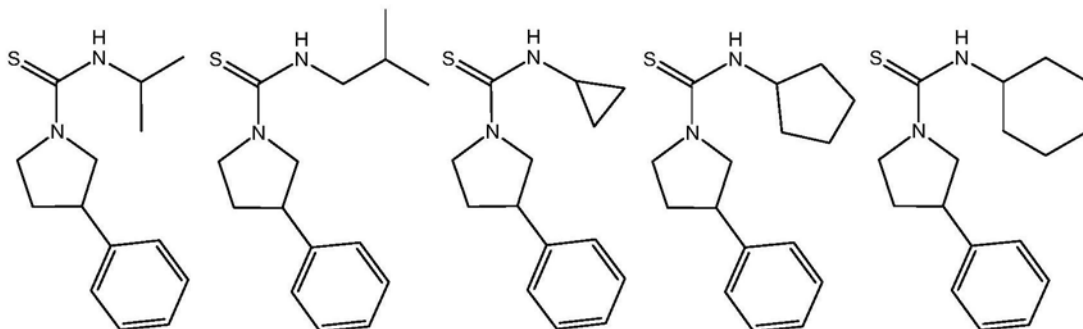
[0009] 内匹司他和其类似物在W095/29165中公开。此外,WO 2004/033447和WO 2008/136695公开了具有高功效和显著降低的脑通路的DBH抑制剂,从而产生强效的外周选择性DBH抑制剂。然而,这些化合物在CNS中不展现作用或者主要在外周作用,潜在地导致心血管体系或全身组织中的不需要的二次作用,例如减少的交感神经驱动。Beliaev, A. 等在 *Current Enzyme Inhibition*, 5, 27-43, 2009中给出了DBH的机制、底物和抑制剂的综述。

[0010] 因此,对于具有合适的药物代谢动力学性质的强效无毒和CNS-穿透剂/DBH的活性抑制剂仍然存在未满足的临床要求,其可用于治疗某些CNS病症,包括可卡因成瘾、酒精成瘾、辅助类鸦片成瘾、FTD认知下降、MCI认知下降、AD认知下降、注意力缺陷-多动症 (ADHD)、创伤后应激障碍 (PTSD) 和单相抑郁症。具有与内匹司他相似或甚至更高功效并具有有益的CNS作用-包括穿过BBB并在脑中显示长滞留时间以在CNS中提供长时间的DBH抑制的能力的DBH抑制剂将提供对现有技术中迄今为止描述的所有DBH抑制剂化合物的显著改善。另外,这些化合物将优选地可口服生物利用并且合成起来更容易且更便宜。

[0011] 在SciFinder搜索期间,将以下化合物鉴定为可商购的。然而,在科学或专利文献中未提及及其公开。



[0012]

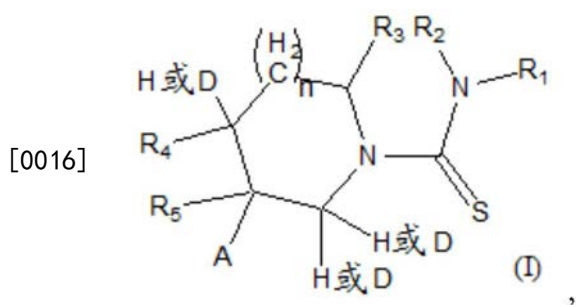


[0013] Sejtosztodos Farmakologiaja (1979), 8 (1), 79-100论述了某些1,2,4-三唑的抗微生物作用,并公开了化合物6-(4-氯苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[2,1-c]-1,2,4-三唑-3-硫酮,其不在本发明的范围内。

[0014] W0 2014/127350公开了一类化合物,其是加压素受体的一种或多种亚类的调节剂,例如正别位调节剂。本公开案中公开的类与本发明的类小程度重叠。然而,将需要在W0 2014/127350 A1类内的非优选实施方案的多个选择来获得本发明化合物。

发明概要

[0015] 本发明提供式I化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物:



[0017] 其中:

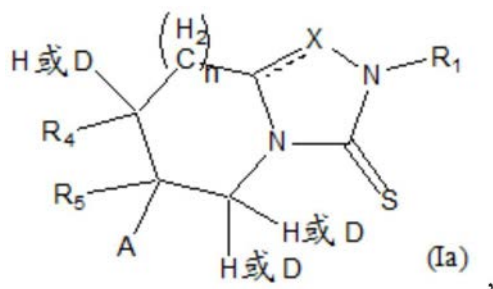
[0018] R₁是氢、C₁-C₆烷基、部分或完全氘代C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、C₂-C₆氰基烷基、C₁-C₆巯基烷基或氨基;

[0019] R₂是氢或C₁-C₃烷基;

[0020] R₃是氢或氧代;

[0021] 或R₂和R₃组合以形成式Ia的结构:

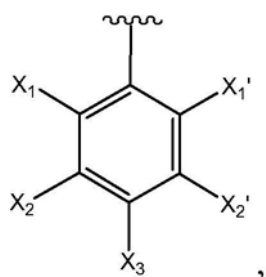
[0022]



[0023] 其中：

[0024] X是CH₂、CR₆或N；[0025] ----- 在X是CR₆或N时是双键，且在X是CH₂时是单键；[0026] R₄是氢或C₁-C₃烷基；[0027] R₅是氢或C₁-C₂烷基；[0028] 或R₄和R₅与其所连接的碳原子一起组合以形成环丙基环，其中CH₂部分任选地经两个氘(D)原子取代；[0029] R₆是氢；[0030] A是C₅-C₇环烷基、呋喃基、噻吩基、甲基噻吩基或

[0031]

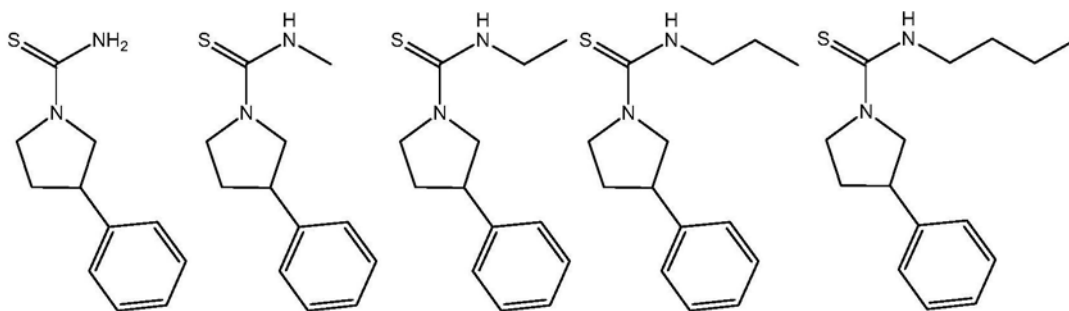


[0032] 其中：

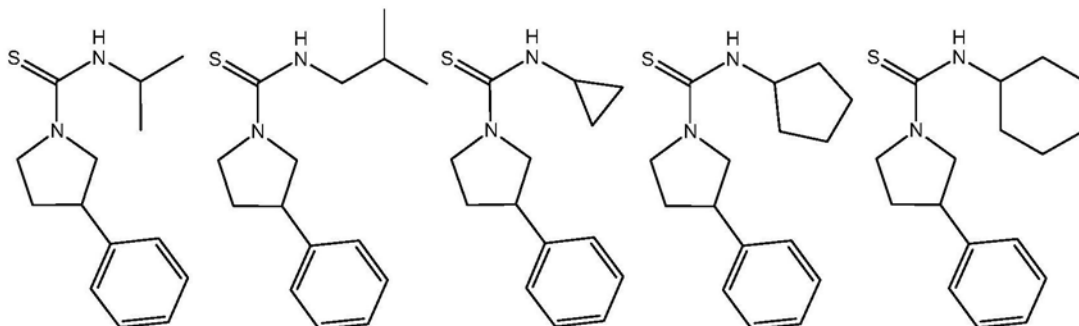
[0033] X₁是氢、卤基或甲基；[0034] X₁' 是氢或卤基；[0035] X₂是氢、卤基或甲基；[0036] X₂' 是氢或卤基；[0037] X₃是氢或氟；[0038] n是0或1，且在n是0时，单键或双键接合R₃和R₄所连接的碳原子；

[0039] 所述式I化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物用于疗法中。

[0040] 本发明还涉及如上文所定义的式I化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物本身，条件是排除以下化合物：



[0041]



[0042] 本发明还涉及如上文所定义的式I化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其用于治疗通过抑制CNS内的DBH得以改善的病况。

[0043] 本发明还涉及如上文所定义的式I化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其用于制造用于治疗通过抑制CNS内的DBH得以改善的病况的药剂。

[0044] 本发明还涉及治疗或预防通过抑制CNS内的DBH得以改善的病况的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的如上文所定义的式I化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0045] 本发明还涉及药物组合物,其包含(i)治疗有效量的如上文所定义的式I化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物;和(ii)药学上可接受的赋形剂。

[0046] 实施方案详述

[0047] A. 定义

[0048] “C₁-C₆烷基”意指具有1至6个碳原子的单价未经取代的饱和直链或具支链烃基团。“C₁-C₂烷基”、“C₁-C₃烷基”、“C₁-C₄烷基”和“C₁-C₅烷基”具有类似含义。

[0049] “部分或完全氘代C₁-C₆烷基”意指C₁-C₆烷基,其中一些或全部氢原子分别由氘选择性替代。

[0050] “C₃-C₆环烷基”意指具有3至6个碳原子的单价未经取代的饱和环状烃基团。“C₅-C₇环烷基”具有类似含义。

[0051] “C₂-C₆氰基烷基”意指具有2至6个碳原子的单价氰基取代的饱和直链或具支链烃基团,包括形成氰基的那些。

[0052] “C₁-C₆巯基烷基”意指具有1至6个碳原子的单价硫醇取代的饱和直链或具支链烃基团。

[0053] “氧代”意指氧代,且可绘示为=O。

[0054] “卤基”意指氟(其可绘示为-F)、氯(其可绘示为-Cl)、溴(其可绘示为-Br)或碘(其可绘示为-I)基团。

[0055] “氨基”意指-NH₂。

[0056] “药学上可接受的盐”意指例如关于盐形成的标准文本中所述的盐等盐,参见(例如)P.Stahl等,Handbook of Pharmaceutical Salts:Properties,Selection and Use (VCHA/Wiley-VCH,2002),或S.M.Berge等,“Pharmaceutical Salts”(1977) Journal of Pharmaceutical Sciences,66,1-19。

[0057] “药学上可接受的溶剂合物”意指包含本发明化合物和一种或多种药学上可接受的溶剂分子(例如水或乙醇)的分子复合物。在所述溶剂是水时,可采用术语“水合物”。药学上可接受的溶剂合物包括水合物和其他溶剂合物,其中结晶的溶剂可经同位素取代,例如,D₂O、d₆-丙酮、d₆-DMSO。

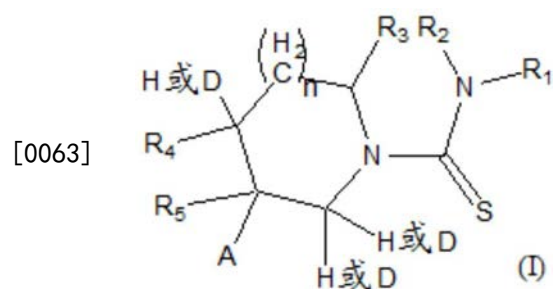
[0058] “药学上可接受的赋形剂”意指除本发明化合物外的药物组合物的任何成份或其他已知药理学活性组分。赋形剂的选择在很大程度上取决于诸如特定施用模式、赋形剂对溶解度和稳定性的作用以及剂型的性质等因素。

[0059] “疗法”(“Therapy”)、“治疗”(“treatment”和“treating”)包括病况、疾病或病症的预防性和治愈性治疗。其还包括减缓、中断、控制或停止病况、疾病或病症的进展。其还包括预防、治愈、减缓、中断、控制或停止病况、疾病或病症的症状。

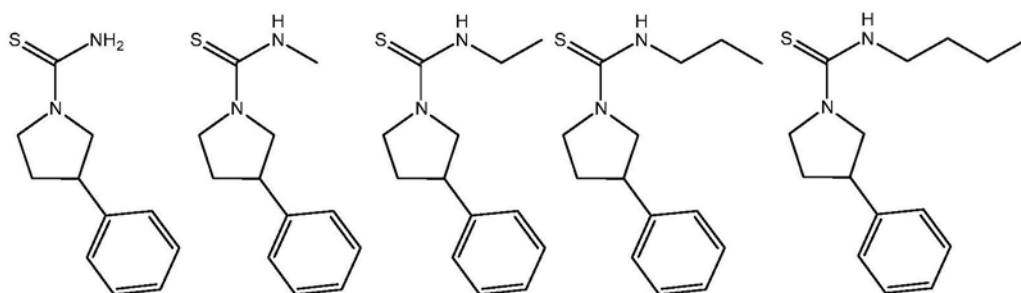
[0060] 所公开的实施方案的其他变化可以由实践所主张发明的所属领域技术人员从本公开和随附权利要求的研究中理解并实现。在权利要求书中,词语“包含”并不排除其他要素或步骤,并且不定冠词“一”(“a”或“an”)不排除复数个。在相互不同的从属权利要求中记载某些措施的事实并不表示这些措施的组合不能有利地使用。

[0061] B. 化合物

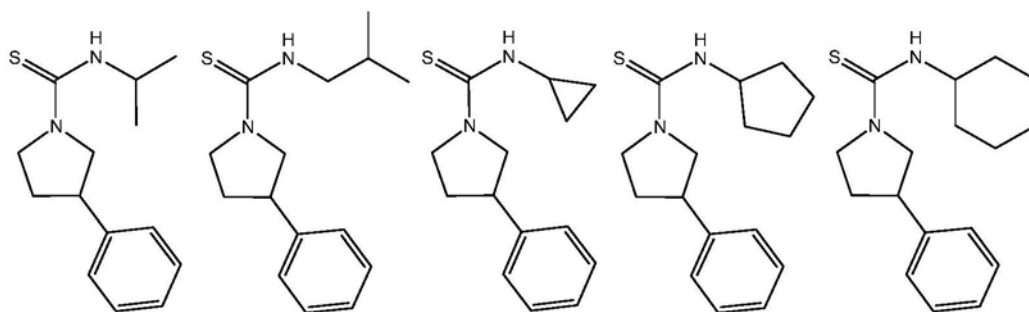
[0062] 本发明提供如上文所定义的式I化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物:



[0064] 条件是排除以下化合物:

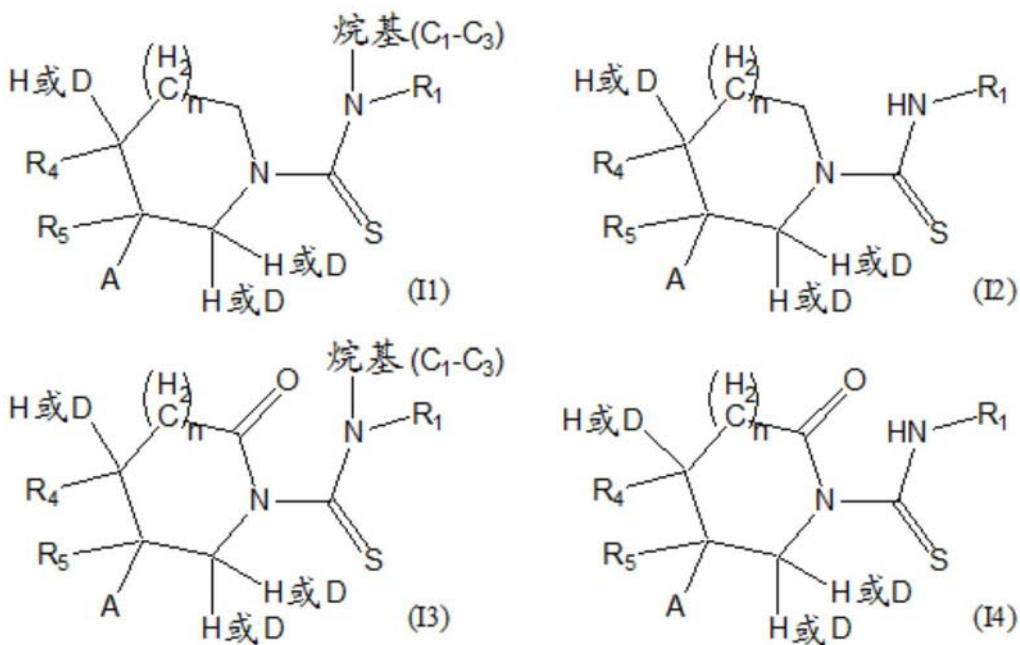


[0065]



[0066] B0. 核心结构

[0067] 在一些实施方案中, R_2 是氢或 C_1 - C_3 烷基; 并且 R_3 是氢或氧代, 形成式 I1 至 I4 的结构:

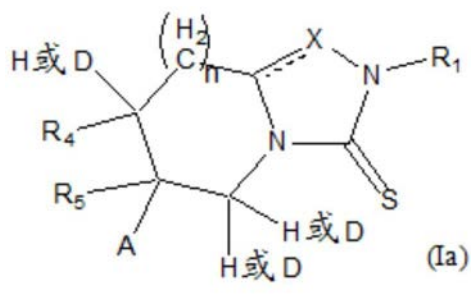


[0068]

[0069] 结构 I2 特别优选。

[0070] 在一些实施方案中, 式 I 的 R_2 和 R_3 组合以形成式 Ia 的结构:

[0071]



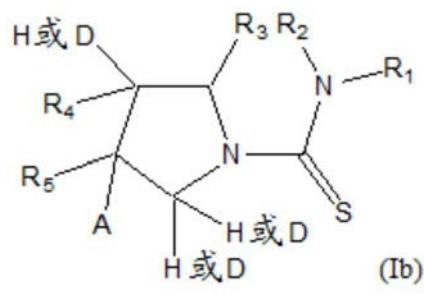
[0072] 其中：

[0073] X是CH₂、CR₆或N；[0074] ----- 在X是CR₆或N时是双键，且在X是CH₂时是单键。

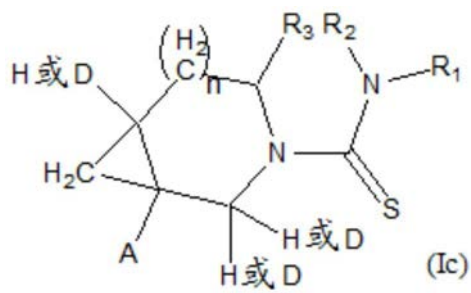
[0075] 在一些所述实施方案中，-----是双键且X是N。

[0076] 在一些所述实施方案中，-----是双键且X是CR₆。这个实施方案特别优选。[0077] 在一些所述实施方案中，-----是单键且X是CH₂。[0078] 在式I的一些实施方案中，n为0且单键接合R₃和R₄所连接的碳原子以形成式Ib的结构

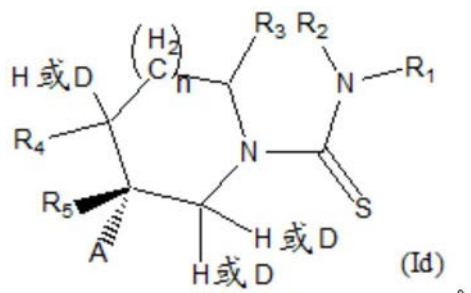
[0079]

[0080] 在式I的一些实施方案中，R₄和R₅与其所连接的碳原子一起组合以形成具有环丙基环的式Ic的结构，其中CH₂部分任选地经两个氘原子取代：

[0081]

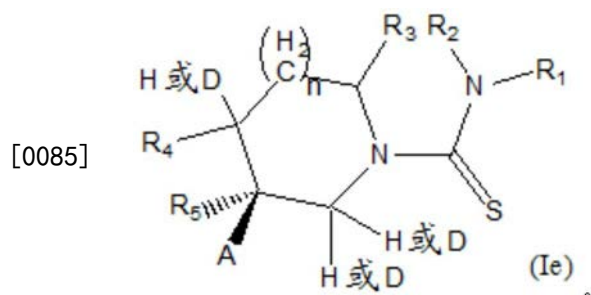
[0082] 在一些实施方案中，式I化合物的超过50%、优选地超过90%、更优选地超过95%且甚至更优选地超过99%的取代基R₅和A具有式Id的立体化学构型

[0083]

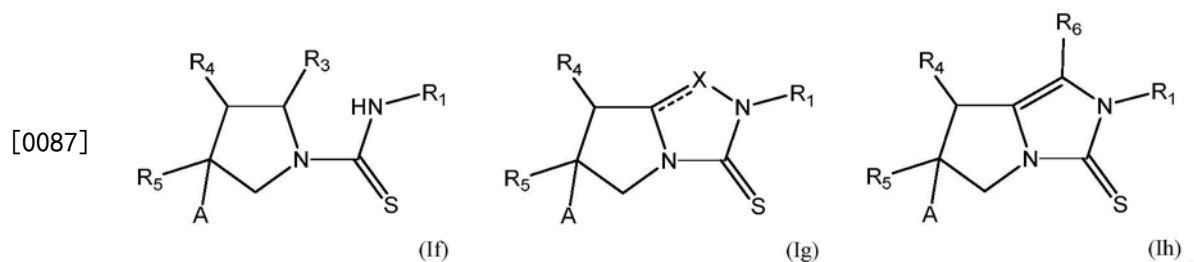


[0084] 在一些实施方案中，式I化合物的超过50%、优选地超过90%、更优选地超过95%

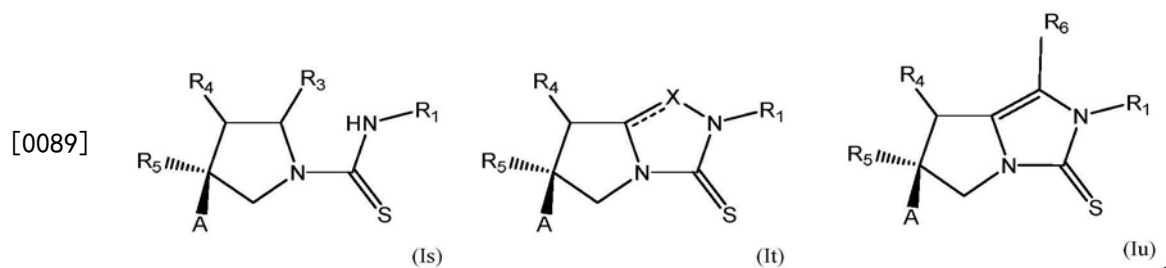
且甚至更优选地超过99%的取代基R₅和A具有式Ie的立体化学构型



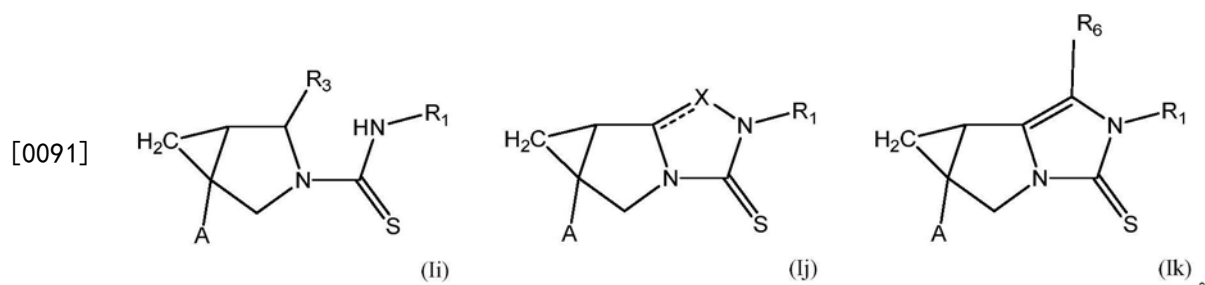
[0086] 式I的优选实施方案包括式If、Ig和Ih化合物。式Ih特别优选。



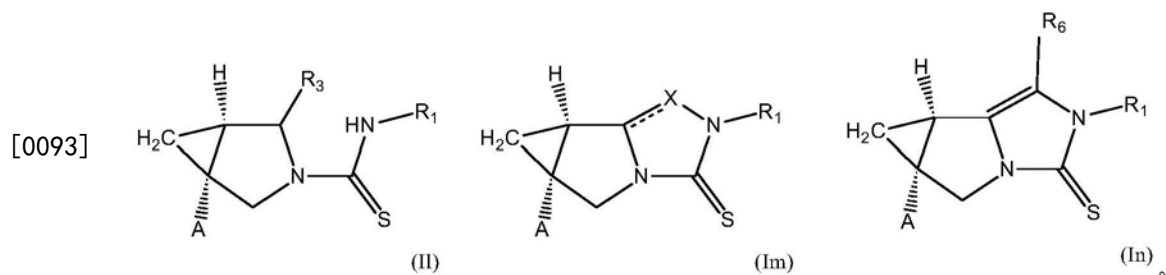
[0088] 在式If、Ig和Ih的一些特别优选实施方案中,超过50%、优选地超过90%、更优选地超过95%且甚至更优选地超过99%具有式Is、It和Iu的立体化学构型。式Iu特别优选。



[0090] 式I的其他优选实施方案包括式Ii、Ij和Ik化合物。式Ik特别优选。



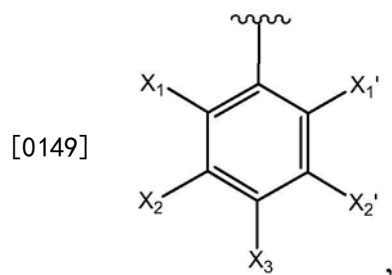
[0092] 在式Ii、Ij和Ik的一些特别优选实施方案中,超过50%、优选地超过90%、更优选地超过95%且甚至更优选地超过99%具有式Il、Im和In的立体化学构型。式In特别优选。



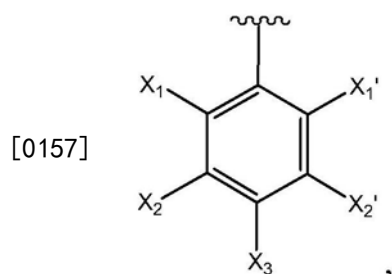
[0094] B1. 取代基R₁

- [0095] R₁选自由以下各项组成的组:氢、C₁-C₆烷基、部分或完全氘代C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、C₂-C₆氰基烷基、C₁-C₆巯基烷基和氨基。
- [0096] R₁优选地选自由以下各项组成的组:氢和C₁-C₆烷基。
- [0097] 在一些实施方案中,R₁是氢。
- [0098] 在一些实施方案中,R₁是C₁-C₆烷基。
- [0099] 在一些实施方案中,R₁是部分氘代C₁-C₆烷基。
- [0100] 在一些实施方案中,R₁是完全氘代C₁-C₆烷基。
- [0101] 在一些实施方案中,R₁是C₃-C₆环烷基。
- [0102] 在一些实施方案中,R₁是C₂-C₆氰基烷基。
- [0103] 在一些实施方案中,R₁是C₁-C₆巯基烷基。
- [0104] 在一些实施方案中,R₁是氨基。
- [0105] R₁优选地选自由以下各项组成的组:氢、甲基、d₃-甲基、丙基、环丙基、氰基甲基、巯基乙基和氨基。
- [0106] R₁更优选地选自由以下各项组成的组:氢和甲基。
- [0107] 在一些实施方案中,R₁优选地是氢。
- [0108] 在一些实施方案中,R₁优选地是甲基。
- [0109] 在一些实施方案中,R₁优选地是d₃-甲基。
- [0110] 在一些实施方案中,R₁优选地是丙基。
- [0111] 在一些实施方案中,R₁优选地是环丙基。
- [0112] 在一些实施方案中,R₁优选地是氰基甲基。
- [0113] 在一些实施方案中,R₁优选地是巯基乙基。
- [0114] 在一些实施方案中,R₁优选地是氨基。
- [0115] R₁最优选地是氢。
- [0116] B2.取代基R₂(在未与R₃组合时)
- [0117] R₂选自由以下各项组成的组:氢和C₁-C₃烷基。
- [0118] 在一些实施方案中,R₂是氢。
- [0119] 在一些实施方案中,R₂是C₁-C₃烷基。
- [0120] R₂优选地选自由以下各项组成的组:氢和甲基。
- [0121] 在一些实施方案中,R₂优选地是氢。
- [0122] 在一些实施方案中,R₂优选地是甲基。
- [0123] R₂最优选地是氢。
- [0124] B3.取代基R₃(在未与R₂组合时)
- [0125] R₃选自由以下各项组成的组:氢和氧代。
- [0126] 在一些实施方案中,R₃是氢。
- [0127] 在一些实施方案中,R₃是氧代。
- [0128] R₃优选地是氢。
- [0129] B4.取代基R₄(在未与R₅组合时)
- [0130] R₄选自由以下各项组成的组:氢和C₁-C₃烷基。
- [0131] 在一些实施方案中,R₄是氢。

- [0132] 在一些实施方案中, R_4 是 C_1 - C_3 烷基。
- [0133] R_4 优选地选自以下各项组成的组: 氢和甲基。
- [0134] 在一些实施方案中, R_4 优选地是氢。
- [0135] 在一些实施方案中, R_4 优选地是甲基。
- [0136] R_4 最优选地是氢。
- [0137] B5. 取代基 R_5 (在未与 R_4 组合时)
- [0138] R_5 选自以下各项组成的组: 氢和 C_1 - C_2 烷基。
- [0139] 在一些实施方案中, R_5 是氢。
- [0140] 在一些实施方案中, R_5 是 C_1 - C_2 烷基。
- [0141] R_5 优选地选自以下各项组成的组: 氢和甲基。
- [0142] 在一些实施方案中, R_5 优选地是氢。
- [0143] 在一些实施方案中, R_5 优选地是甲基。
- [0144] R_5 最优选地是氢。
- [0145] B6. 取代基 R_6
- [0146] R_6 是氢。
- [0147] B7. 取代基 A
- [0148] A 选自以下各项组成的组: C_5 - C_7 环烷基、呋喃基、噻吩基、甲基噻吩基和

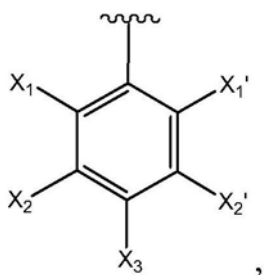


- [0150] 其中:
- [0151] X_1 是氢、卤基或甲基;
- [0152] X_1' 是氢或卤基;
- [0153] X_2 是氢、卤基或甲基;
- [0154] X_2' 是氢或卤基; 并且
- [0155] X_3 是氢或氟。
- [0156] 优选地, A 是



- [0158] 其中 X_1 、 X_1' 、 X_2 、 X_2' 和 X_3 如上文所定义。
- [0159] 更优选地, A 是

[0160]

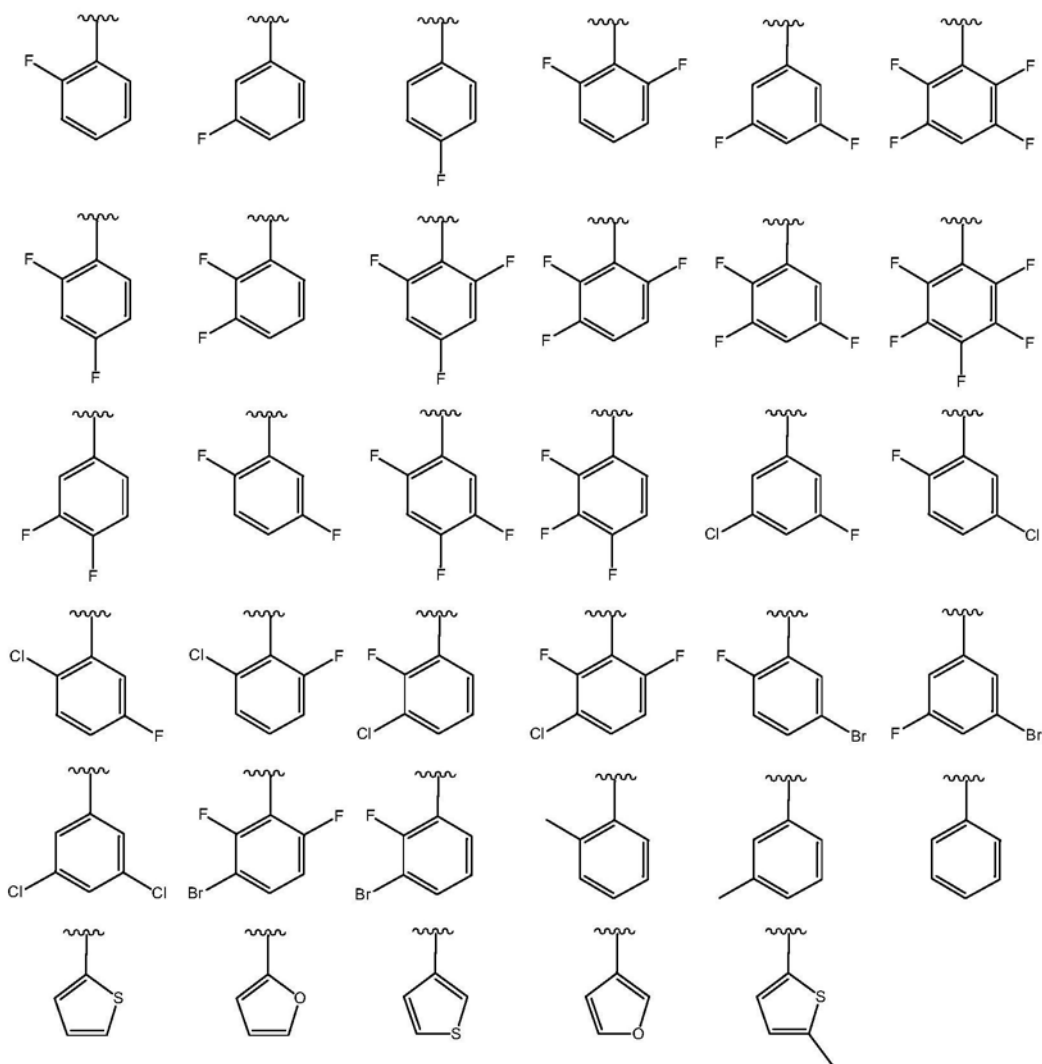


[0161] 其中：

[0162] X₁是氢、氟、氯或甲基；[0163] X₁' 是氢、氟或氯；[0164] X₂是氢、氟、氯、溴或甲基；[0165] X₂' 是氢、氟、氯或溴；且[0166] X₃是氢或氟。[0167] 在一个优选实施方案中，X₁、X₁'、X₂、X₂' 和X₃并非全部是氢。

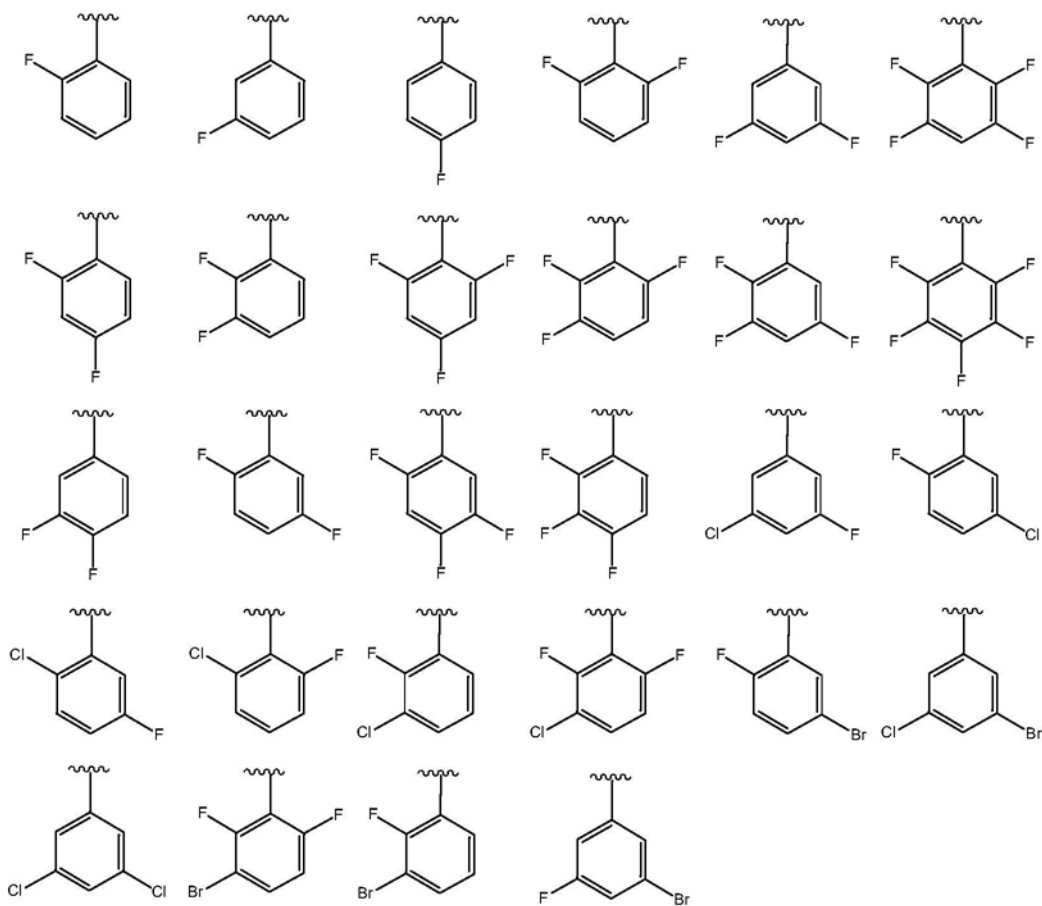
[0168] 优选地，A选自由以下各项组成的组：

[0169]



[0170] 最优选地，A选自由以下各项组成的组：

[0171]

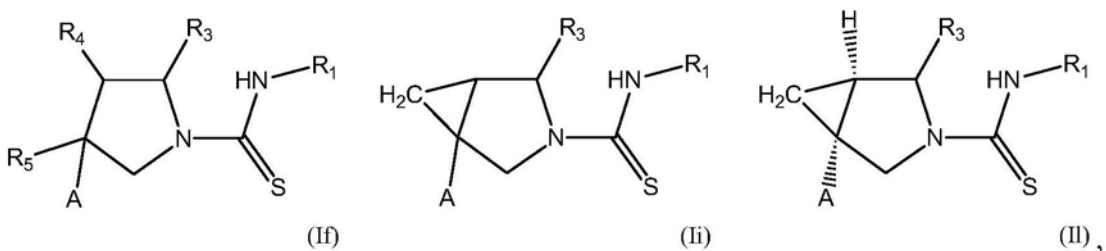


[0172] B8. 式I化合物的具体实施方案

[0173] 取代基 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 A 、 X 、 X_1 、 X_1' 、 X_2 、 X_2' 和 X_3 的各个实施方案已经在上述B1至B7中加以论述。所述“取代基”实施方案可与上述B0中论述的任何“核心结构”实施方案组合,以形成式I化合物的其他实施方案。通过组合上文论述的“取代基”实施方案和“核心结构”实施方案形成的式I化合物的所有实施方案均在申请者的发明范围内,并且下文提供式I化合物的一些优选其他实施方案。

[0174] 在式I的一些实施方案中,式If、Ii和I1的结构高度优选

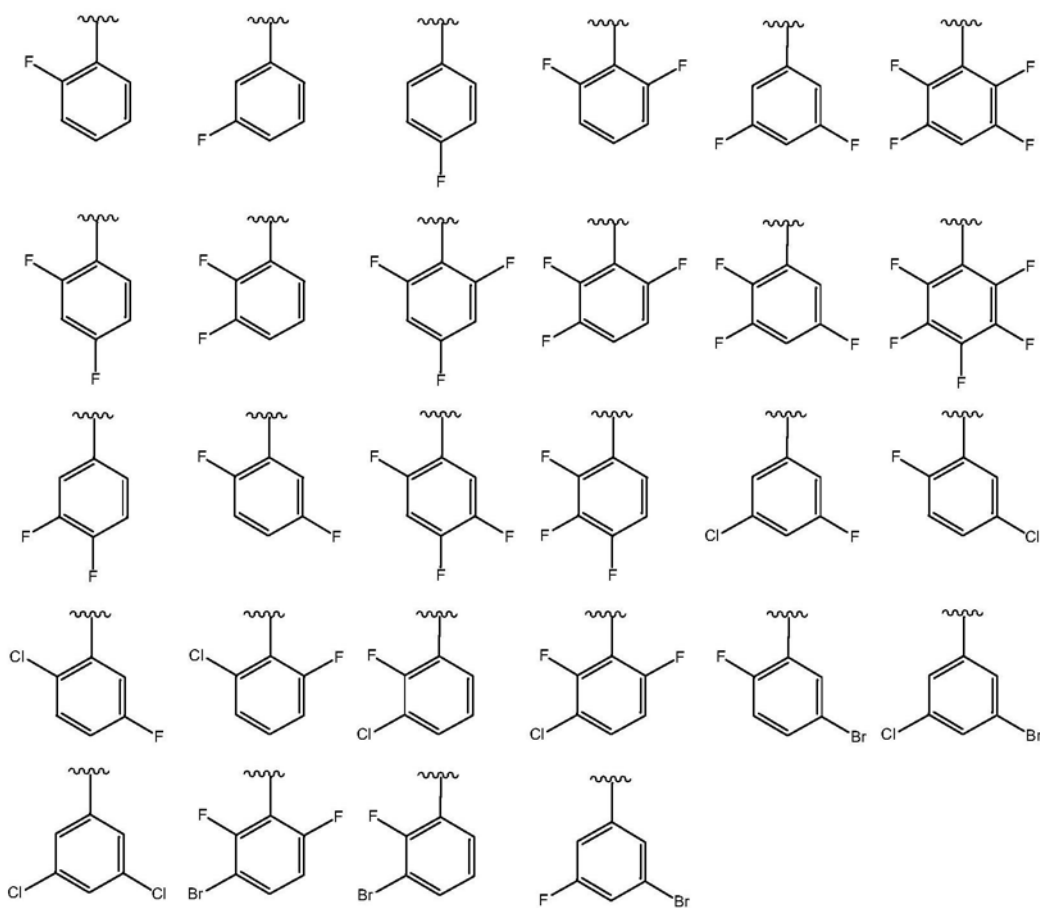
[0175]



[0176] 其中:

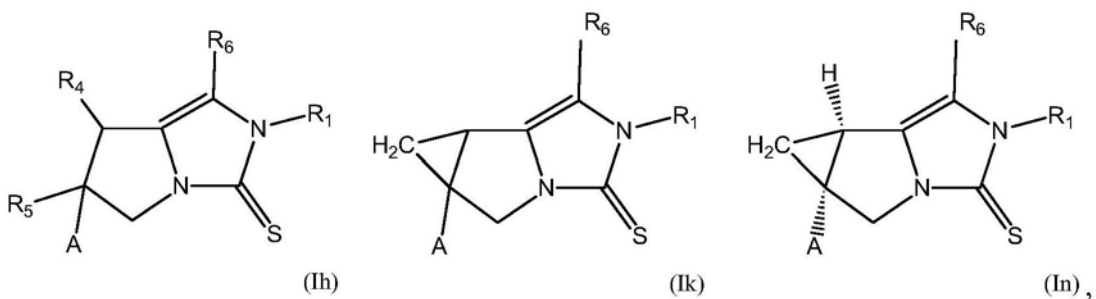
[0177] R_1 选自由以下各项组成的组:氢和甲基;[0178] R_3 选自由以下各项组成的组:氢和氧代;[0179] R_4 (如果存在) 选自由以下各项组成的组:氢和甲基;[0180] R_5 (如果存在) 选自由以下各项组成的组:氢和甲基;且[0181] A 选自由以下各项组成的组:

[0182]



[0183] 在式I的一些实施方案中,式Ih、Ik和In(具体来说式Ih)的结构高度优选

[0184]



[0185] 其中:

[0186] R_1 选自由以下各项组成的组:氢和甲基;

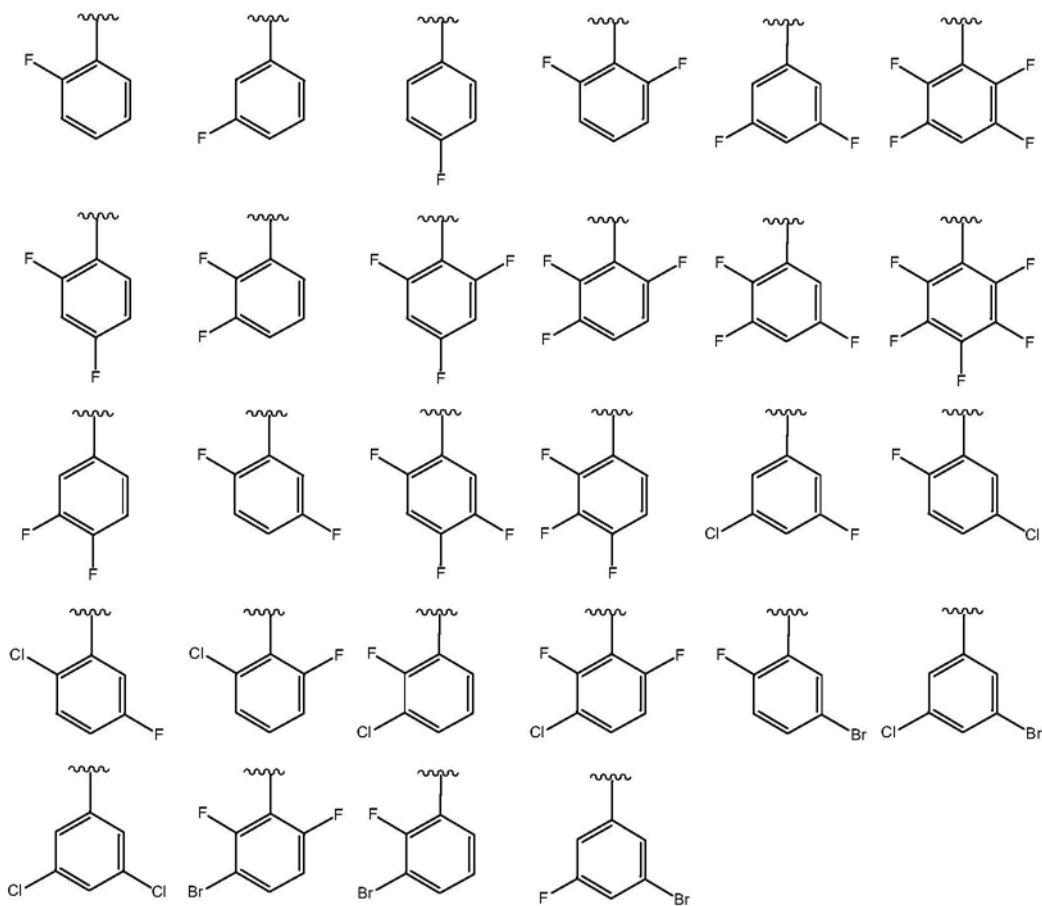
[0187] R_4 (如果存在)选自由以下各项组成的组:氢和甲基;

[0188] R_5 (如果存在)选自由以下各项组成的组:氢和甲基;

[0189] R_6 是氢;且

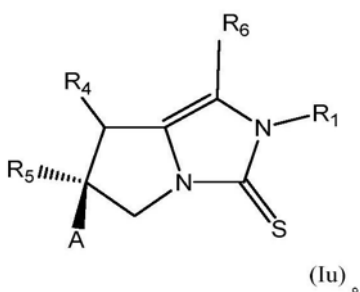
[0190] A 选自由以下各项组成的组:

[0191]



[0192] 在式I的一些实施方案中,式Ih的结构(其中超过50%、优选地超过90%、更优选地超过95%且甚至更优选地超过99%具有式Iu的立体化学构型)甚至更高度优选

[0193]



[0194] 其中:

[0195] R₁选自由以下各项组成的组:氢和甲基;

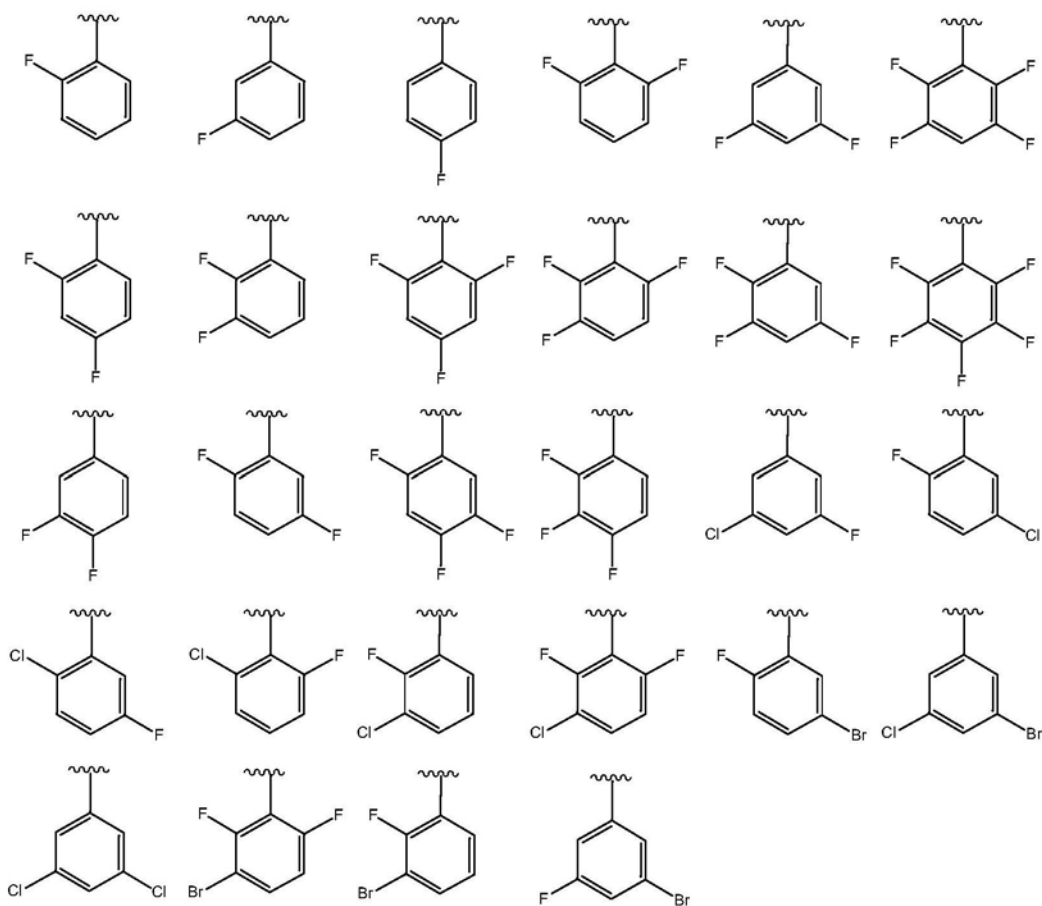
[0196] R₄选自由以下各项组成的组:氢和甲基;

[0197] R₅选自由以下各项组成的组:氢和甲基;

[0198] R₆是氢;且

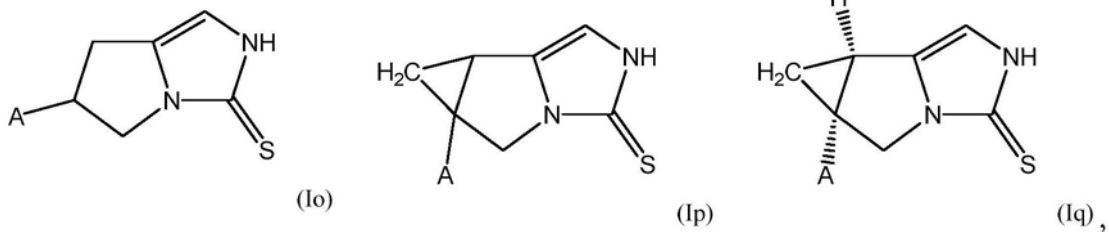
[0199] A选自由以下各项组成的组:

[0200]



[0201] 在式I的一些实施方案中,式Io、Ip和Iq(具体来说式Io)的结构甚至更高度优选

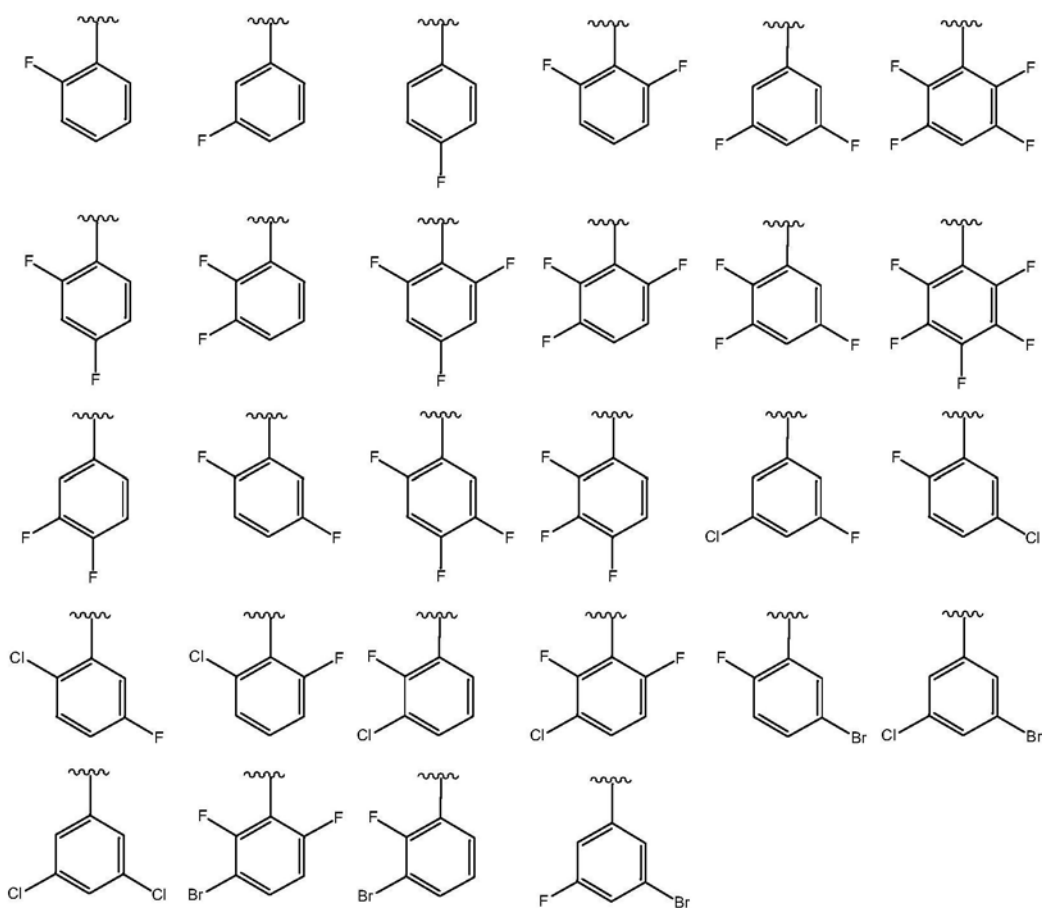
[0202]



[0203] 其中:

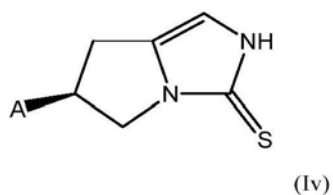
[0204] A选自由以下各项组成的组:

[0205]



[0206] 在式I的一些实施方案中,式Io的结构(其中超过50%、优选地超过90%、更优选地超过95%且甚至更优选地超过99%具有式Iv的立体化学构型)甚至更高度优选

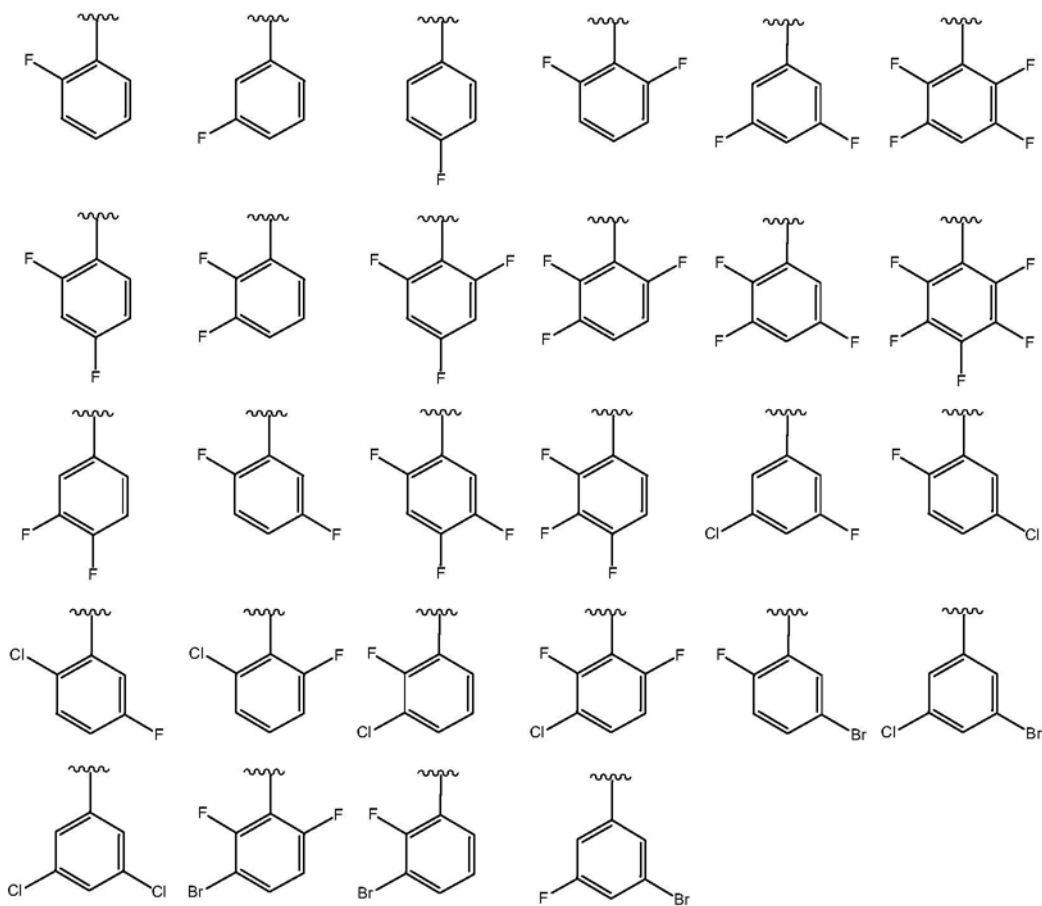
[0207]



[0208] 其中:

[0209] A选自由以下各项组成的组:

[0210]



[0211] 以下化合物代表本发明的具体实施方案：

[0212] 3-苯基吡咯烷-1-硫代甲酰胺；

[0213] 3-(噻吩-2-基)吡咯烷-1-硫代甲酰胺；

[0214] 3-(4-氟苯基)吡咯烷-1-硫代甲酰胺；

[0215] 3-苯基哌啶-1-硫代甲酰胺；

[0216] 3-(2,4-二氟苯基)吡咯烷-1-硫代甲酰胺；

[0217] (S)-3-苯基吡咯烷-1-硫代甲酰胺；

[0218] 3-甲基-3-苯基吡咯烷-1-硫代甲酰胺；

[0219] 1-苯基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-硫代甲酰胺；

[0220] 3-环己基吡咯烷-1-硫代甲酰胺；

[0221] 3-(5-甲基噻吩-2-基)吡咯烷-1-硫代甲酰胺；

[0222] (R)-3-苯基吡咯烷-1-硫代甲酰胺；

[0223] 3-(3,5-二氟苯基)吡咯烷-1-硫代甲酰胺；

[0224] 3-邻甲苯基吡咯烷-1-硫代甲酰胺；

[0225] 3-间-甲苯基吡咯烷-1-硫代甲酰胺；

[0226] 3-(噻吩-3-基)吡咯烷-1-硫代甲酰胺；

[0227] 3-(呋喃-3-基)吡咯烷-1-硫代甲酰胺；

[0228] 3-(呋喃-2-基)吡咯烷-1-硫代甲酰胺；

[0229] 3-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-硫代甲酰胺；

[0230] 3-(2,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-硫代甲酰胺；

- [0231] 3-(3,4-二氟苯基)吡咯烷-1-硫代甲酰胺;
- [0232] (S)-3-(2,4,6-三氟苯基)吡咯烷-1-硫代甲酰胺;
- [0233] 3-(2,3,4-三氟苯基)吡咯烷-1-硫代甲酰胺;
- [0234] 3-(2,3,5,6-四氟苯基)吡咯烷-1-硫代甲酰胺;
- [0235] 3-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-1-硫代甲酰胺;
- [0236] (S)-3-(3,5-二氟苯基)吡咯烷-1-硫代甲酰胺;
- [0237] (R)-3-(3,5-二氟苯基)吡咯烷-1-硫代甲酰胺;
- [0238] (1S,5S)-1-(噻吩-2-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-硫代甲酰胺;
- [0239] (1R,5R)-1-(噻吩-2-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-硫代甲酰胺;
- [0240] 3-(全氟苯基)吡咯烷-1-硫代甲酰胺;
- [0241] (1S,5R)-1-(3,5-二氟苯基)-N-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-硫代甲酰胺;
- [0242] N-甲基-3-苯基吡咯烷-1-硫代甲酰胺;
- [0243] 3-(3,5-二氟苯基)-N-甲基吡咯烷-1-硫代甲酰胺;
- [0244] N-甲基-3-(2,3,5,6-四氟苯基)吡咯烷-1-硫代甲酰胺;
- [0245] 1-(3,5-二氟苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-硫代甲酰胺;
- [0246] (1R,5S)-1-(3,5-二氟苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-硫代甲酰胺;
- [0247] (1S,5R)-1-(3,5-二氟苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-硫代甲酰胺;
- [0248] 1-(2,4-二氟苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-硫代甲酰胺;
- [0249] 1-(2,5-二氟苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-硫代甲酰胺;
- [0250] (1S,5R)-1-(3,5-二氟苯基)-N-丙基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-硫代甲酰胺;
- [0251] 1-(2,5-二氟苯基)-N-(2-巯基乙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-硫代甲酰胺;
- [0252] (1S,5R)-1-(3,5-二氟苯基)-N-甲基-4-氧代-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-硫代甲酰胺;
- [0253] 4-(3,5-二氟苯基)-N-甲基-2-氧代吡咯烷-1-硫代甲酰胺;
- [0254] 1-(3,5-二氟苯基)-N-甲基-4-氧代-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-硫代甲酰胺;
- [0255] 6-苯基四氢-1H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮;
- [0256] 1-(3,5-二氟苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-硫代甲酰胺;
- [0257] 1-(3,5-二氟苯基)-N,N-二甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-硫代甲酰胺;
- [0258] N-(氰基甲基)-1-(2,5-二氟苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-硫代甲酰胺;
- [0259] 3-(3,5-二氟苯基)-N-甲基-2,3-二氢-1H-吡咯-1-硫代甲酰胺;
- [0260] 6-苯基-6,7-二氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3(5H)-硫酮;
- [0261] 6-(3,5-二氟苯基)-6,7-二氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3(5H)-硫酮;
- [0262] 6-(2,4-二氟苯基)-6,7-二氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3(5H)-硫酮;
- [0263] 6-(2,5-二氟苯基)-6,7-二氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3(5H)-硫酮;
- [0264] 5a-(3,5-二氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮;
- [0265] (5aS,6aR)-5a-(3,5-二氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮;
- [0266] (5aS,6aR)-5a-(2,5-二氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪

唑-3 (2H)-硫酮;

[0267] (5aS,6aR)-5a-(2,5-二氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3 (2H)-硫酮;

[0268] (5aR,6aS)-5a-(2,5-二氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3 (2H)-硫酮;

[0269] (R)-6-(3,5-二氟苯基)-6,7-二氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3 (5H)-硫酮;

[0270] (S)-6-(3,5-二氟苯基)-6,7-二氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3 (5H)-硫酮;

[0271] (5aS,6aR)-5a-(3,5-二氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-3 (2H)-硫酮;

[0272] (S)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-6,7-二氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3 (5H)-硫酮;

[0273] (R)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-6,7-二氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3 (5H)-硫酮;

[0274] (5aS,6aR)-5a-(2,3,5-三氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3 (2H)-硫酮;

[0275] (5aS,6aR)-5a-(2,6-二氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3 (2H)-硫酮;

[0276] (5aR,6aS)-5a-(2,6-二氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3 (2H)-硫酮;

[0277] (5aS,6aR)-5a-(2,3-二氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3 (2H)-硫酮;

[0278] (5aR,6aS)-5a-(2,3-二氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3 (2H)-硫酮;

[0279] (5aS,6aR)-5a-(2,3,6-三氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3 (2H)-硫酮;

[0280] (5aR,6aS)-5a-(2,3,6-三氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3 (2H)-硫酮;

[0281] (5aS,6aR)-5a-(2,4-二氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3 (2H)-硫酮;

[0282] (5aS,6aR)-5a-(3,4-二氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3 (2H)-硫酮;

[0283] (5aS,6aR)-5a-(2,4,5-三氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3 (2H)-硫酮;

[0284] (5aS,6aR)-5a-(3-氯-5-氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3 (2H)-硫酮;

[0285] (5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3 (2H)-硫酮;

[0286] (5aS,6aR)-5a-(2-氯-5-氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3 (2H)-硫酮;

[0287] (5aS,6aR)-5a-(3,5-二氟苯基)-2-甲基-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3 (2H)-硫酮;

- [0288] (5aS,6aR)-2-环丙基-5a-(3,5-二氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮;
- [0289] 6-环己基-6,7-二氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3(5H)-硫酮;
- [0290] (S)-6-(2,3,5-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮;
- [0291] (R)-6-(2,3,5-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮;
- [0292] (S)-6-(2,6-二氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮;
- [0293] (S)-6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮;
- [0294] (R)-6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮;
- [0295] (R)-6-(2,6-二氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮;
- [0296] (5aS,6aR)-5a-(3-氯-2,6-二氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-3(2H)-硫酮;
- [0297] (5aS,6aR)-5a-(2-氯-6-氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮;
- [0298] (5aS,6aR)-5a-(3-氯-2,6-二氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮;
- [0299] (5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮-5,5-d₂;
- [0300] (5aS,6aR)-5a-(3-氯-2-氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮;
- [0301] (5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮;
- [0302] (5aS,6aR)-5a-(3-溴-5-氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮;
- [0303] (5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-(甲基-d₃)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮;
- [0304] 5a-(5-氯-2-氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮-6,6,6a-d₃;
- [0305] (5aR,6aS)-5a-(3-氯-2,6-二氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮;
- [0306] (5aS,6aS)-5a-(3,5-二氟苯基)-2,5,5a,6,6a,7-六氢-3H-环丙[d]咪唑并[1,5-a]吡啶-3-硫酮;
- [0307] (6R,7S)-7-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮;
- [0308] (6R,7R)-7-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮;
- [0309] (5aS,6aR)-5a-(3,5-二氯苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮;
- [0310] (5aR,6aS)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮;

- [0311] (6R)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)四氢-1H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮;
- [0312] (S)-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮;
- [0313] (R)-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮;
- [0314] (R)-2-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮;
- [0315] (5aS,6aR)-5a-(3-溴-2,6-二氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮;
- [0316] (5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮;
- [0317] (S)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮;
- [0318] (R)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮;
- [0319] (5aS,6aR)-5a-(3-溴-2,6-二氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-3(2H)-硫酮;及
- [0320] (5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-3(2H)-硫酮。

[0321] C. 组合物

[0322] 打算用于医药用途的本发明化合物可以单独施用或与本发明的一种或多种其他化合物组合或与一种或多种其他药物组合(或作为其任一组合)。通常,其将与一种或多种药学上可接受的赋形剂结合以调配物形式投与。因此,本发明还涉及药物组合物,其包含(i)治疗有效量的如上文所定义的式I化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物;和(ii)药学上可接受的赋形剂。

[0323] 适于递送本发明化合物的药物组合物和其制备方法将为所属领域技术人员容易地明了。所述组合物和其制备方法可参见(例如)“Remington's Pharmaceutical Sciences”,第19版(Mack Publishing Company,1995)。

[0324] D. 使用方法

[0325] 本发明还涉及如上文所定义的式I化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其用于疗法中,具体来说用于治疗通过抑制CNS内的DBH得以改善的病况。

[0326] 本发明还涉及如上文所定义的式I化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物的用途,其用于制造用于治疗通过抑制CNS内的DBH得以改善的病况的药剂。

[0327] 本发明还涉及治疗通过抑制CNS内的多巴胺- β -羟化酶得以改善的病况的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的如权利要求1中所定义的式I化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

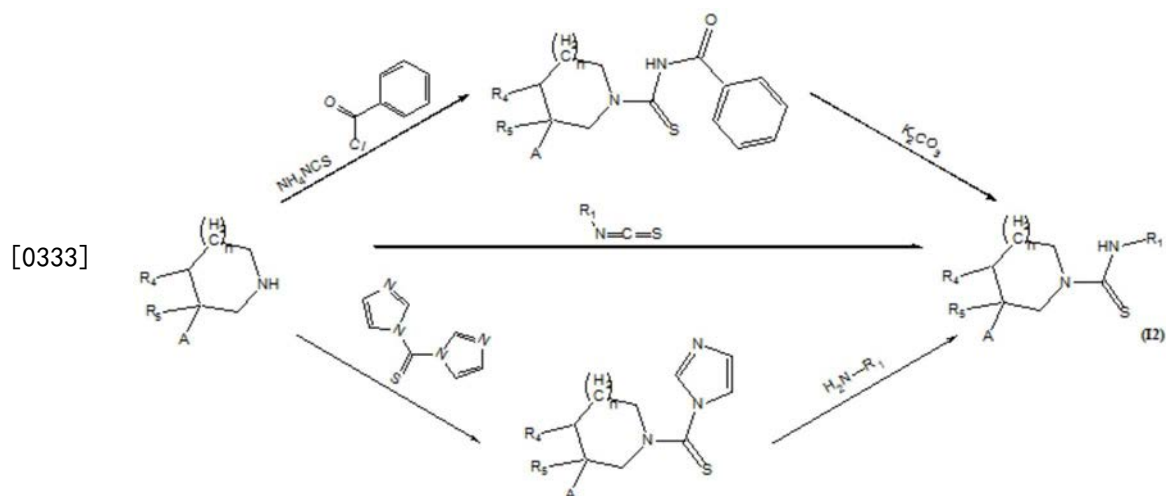
[0328] 通过抑制CNS内的DBH得以改善的病况可包括(但不限于):可卡因成瘾、酒精成瘾、附加剂类鸦片成瘾、FTD认知下降、MCI认知下降、AD认知下降、ADHD、PTSD和单相抑郁症。

[0329] E. 一般合成方法

[0330] 由以下方案阐释用于合成本发明化合物的方法。用于制备这些化合物的起始材料和试剂可从商业供应商获得,或可通过所属领域技术人员显而易见的方法制备。为了使方案更容易阅读,未显示在特定位置纳入氘的选项。具体地说,氘代产物可以使用特定的氘代起始材料(包括但不限于实施例1-121中所用的那些)制备。

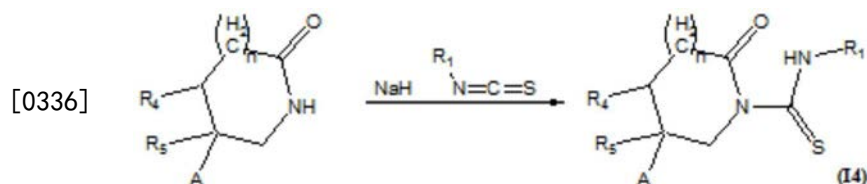
[0331] 式I2化合物通常可通过方案1中概述的方法来合成。

[0332] 方案1



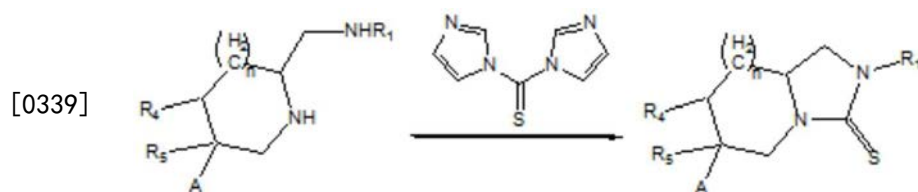
[0334] 式I4化合物通常可通过方案2中概述的方法来合成：

[0335] 方案2



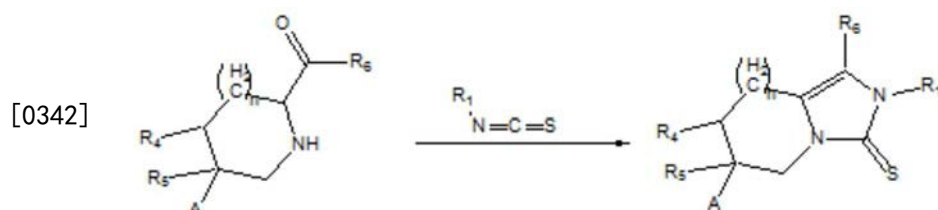
[0337] 式Ia化合物 (其中 $\text{X}=\text{CH}_2$) 通常可通过方案3中概述的方法来合成：

[0338] 方案3



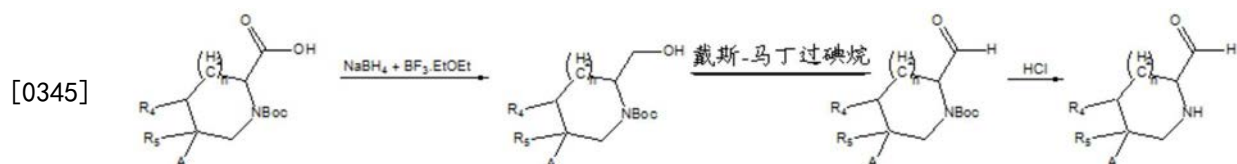
[0340] 式Ia化合物 (其中 $\text{X}=\text{CR}_6$) 通常可通过方案4中概述的方法来合成：

[0341] 方案4



[0343] 在 $\text{R}_6=\text{H}$ 时, 方案4中的起始材料通常可通过方案5中概述的方法来合成：

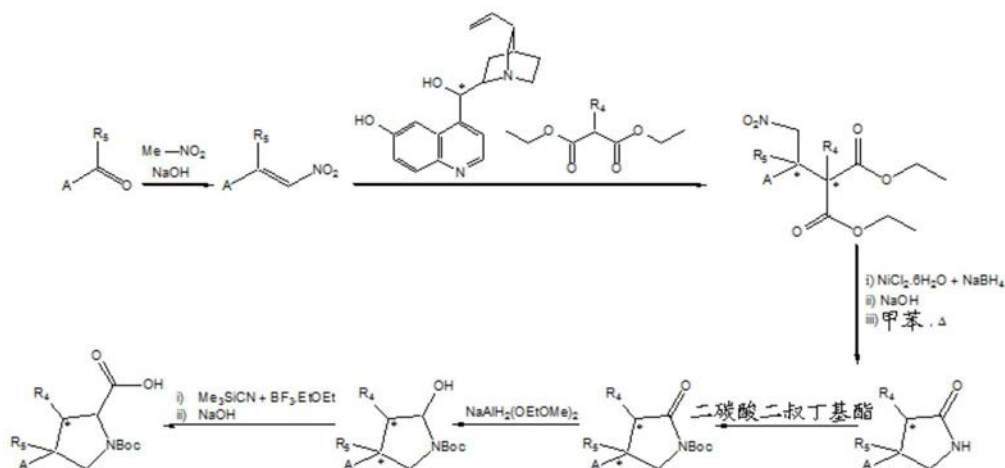
[0344] 方案5



[0346] 方案5的起始材料 (在 $n=0$ 时) 通常可通过方案6中概述的方法以富含对映异构体

或外消旋物形式来合成:

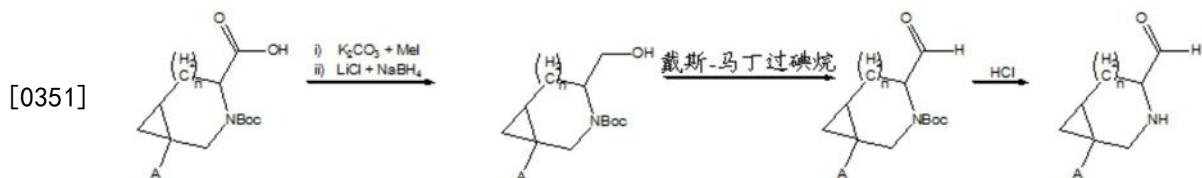
[0347] 方案6



[0348]

[0349] 在 $R_6=H$ 且 R_4 和 R_5 组合以形成环丙基时,方案4中的起始材料通常可通过方案7中概述的方法来合成:

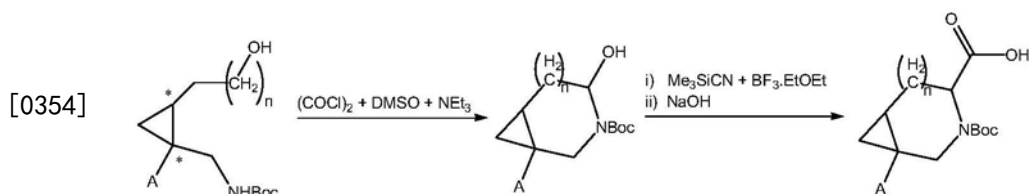
[0350] 方案7



[0351]

[0352] 方案7的起始材料通常可通过方案8中概述的方法来合成:

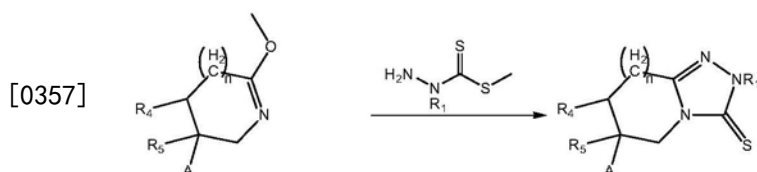
[0353] 方案8



[0354]

[0355] 式Ia化合物 (其中 $X=N$) 通常可通过方案9中概述的方法来合成:

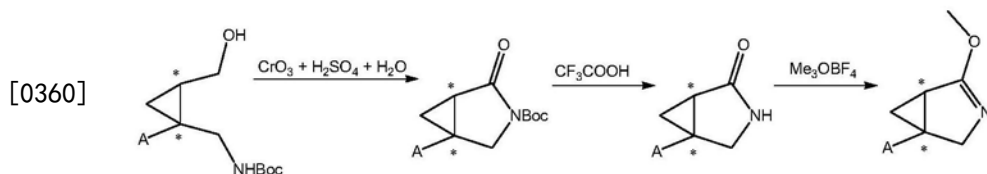
[0356] 方案9



[0357]

[0358] 方案9的起始材料 (在 $n=0$ 且 R_4 和 R_5 组合以形成环丙基时) 通常可通过方案10中概述的方法来合成:

[0359] 方案10

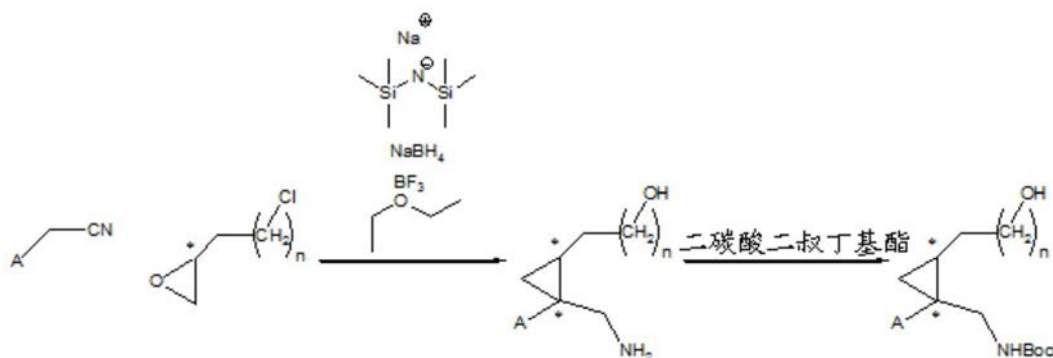


[0360]

[0361] 反过来,方案8和10的起始材料通常可以通过方案11中概述的方法合成为富含的对映异构体或外消旋物并且包括具体氘代:

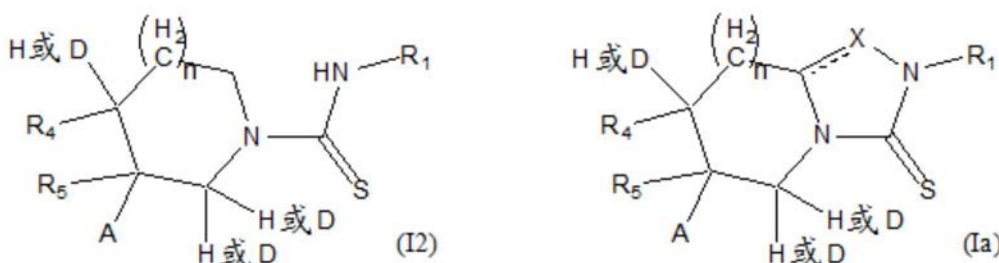
[0362] 方案11

[0363]



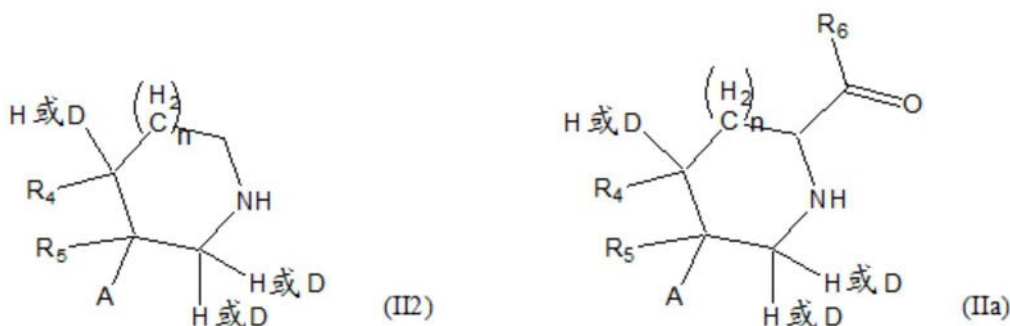
[0364] 根据这种合成方法,本发明提供式I2或Ia化合物的制备方法,其中-----是双键并且X是CR₆

[0365]



[0366] 所述方法包含使式II2或IIa化合物,其中n、R₄、R₅、R₆和A如针对上式I所定义

[0367]



[0368] 与式R¹-N=C=S化合物反应。

[0369] 因此,式II2和IIa化合物(其中n、R₄、R₅、R₆和A如针对上式I所定义)是代表本发明的其他实施方案的有用的中间体。

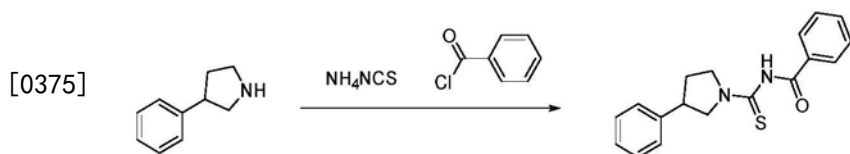
[0370] F. 实施例

[0371] 所有化合物和中间体均通过NMR来表征。在Bruker Avance III 600MHz光谱仪上利用溶剂作为内标准品记录谱。¹³C谱是在150MHz记录并且¹H谱是在600MHz记录。数据是以如下次序报告:近似化学位移(ppm),质子数,多重性(br,宽峰;d,双重峰;m,多重峰;s,单峰;t,三重峰)和偶合常数(Hz)。

[0372] 以下方案中的室温意指介于20℃到25℃范围内的温度。

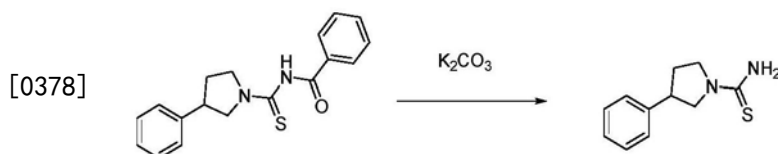
[0373] 实施例1:3-苯基吡咯烷-1-硫代甲酰胺

[0374] 步骤1:N-(3-苯基吡咯烷-1-羰硫基)苯甲酰胺



[0376] 于室温下在搅拌下向硫氰酸铵 (62mg, 0.815mmol) 于丙酮 (2mL) 中的溶液中添加苯甲酰氯 (0.087mL, 0.747mmol)。搅拌10min后, 过滤出所得沉淀并向滤液中逐份添加3-苯基吡咯烷 (CAS编号936-44-7) (100mg, 0.679mmol)。将反应混合物于环境温度下搅拌20h, 然后蒸发至干燥。色谱 (石油醚-乙酸乙酯, 4:1) 产生灰白色粉末状N-(3-苯基吡咯烷-1-巯基) 苯甲酰胺 (0.067g, 32% 产率)。

[0377] 步骤2: 3-苯基吡咯烷-1-硫代甲酰胺

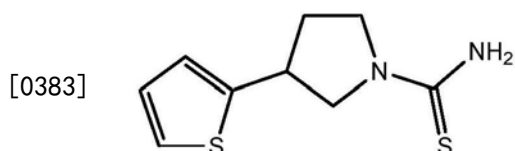


[0379] 向N-(3-苯基吡咯烷-1-巯基) 苯甲酰胺 (0.06g, 0.193mmol) 于甲醇 (2mL) 中的溶液中添加20%氢氧化钠水溶液 (0.317mL, 1.933mmol) 并使混合物回流6h。立刻将反应用水 (4mL) 稀释, 然后在真空下去除有机物, 以产生油状产物, 其在冷却 (5℃) 下静置时固化。收集晶体, 用水洗涤并干燥, 以产生灰白色粉末状3-苯基吡咯烷-1-硫代甲酰胺 (0.018g, 45% 产率)。

[0380] ^1H NMR (DMSO- d_6) : 7.33 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$) , 7.29 (2H, d, $J=7.2\text{Hz}$) , 7.24 (1H, t, $J=7.2\text{Hz}$) , 7.19 (2H, br s) , 4.12 (0.5H, m) , 3.90 (0.5H, m) , 3.78 (0.5H, m) , 3.44-3.61 (2H, m) , 3.26 (0.5H, m) , 2.34 (0.5H, s br) , 2.20 (0.5H, s br) , 2.11 (0.5H, m) , 1.97 (0.5H, m) 。

[0381] ^{13}C NMR (DMSO- d_6) : 178.5, 141.2, 141.1, 128.5, 127.1, 126.8, 126.7, 57.5, 53.9, 51.3, 47.5, 44, 42.4, 33, 0, 31.9。

[0382] 实施例2: 3-(噻吩-2-基) 吡咯烷-1-硫代甲酰胺

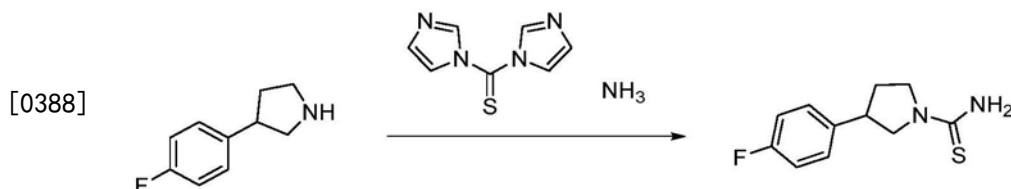


[0384] 通过如针对实施例1所述的类似程序将3-(噻吩-2-基) 吡咯烷 (CAS编号125067-53-0) 转化成3-(噻吩-2-基) 吡咯烷-1-硫代甲酰胺且产物分离为灰白色粉末。

[0385] ^1H NMR (DMSO- d_6) : 7.39 (1H, d, $J=4.4\text{Hz}$) , 7.19 (2H, br, s) , 6.98 (1H, dd, $J=5.0$, 3.5Hz) , 6.96 (1H, d, $J=2.9\text{Hz}$) , 4.10 (0.5H, br s) , 3.86 (0.5H, br s) , 3.80 (1H, br s) , 3.66 (0.5H, br s) , 3.53 (1.5H, m) , 3.38 (0.5H, m) , 3.29 (0.5H, br s) , 2.39 (0.5H, m) , 2.26 (0.5H, br s) , 2.09 (0.5H, br s) , 1.95 (0.5H, br s) 。

[0386] ^{13}C NMR (DMSO- d_6) : 178.5, 144.7, 127, 124.1, 124.1, 124, 58.1, 54.6, 51, 47.2, 39.2, 37.9, 34.1, 33, 0。

[0387] 实施例3: 3-(4-氟苯基) 吡咯烷-1-硫代甲酰胺

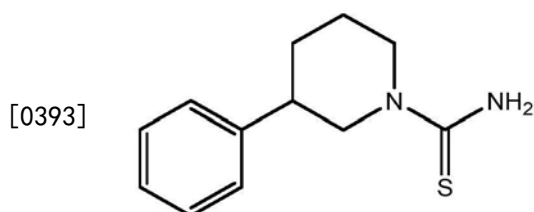


[0389] 向1,1'-硫代羰基二咪唑(0.570g, 3.20mmol)于四氢呋喃(6mL)中的溶液中添加3-(4-氟苯基)吡咯烷(CAS编号144620-11-1)(0.48g, 2.91mmol)于四氢呋喃(6.00mL)中的溶液。然后将混合物于室温下搅拌1h并于55-60℃下再搅拌2h。立刻在真空下去除四氢呋喃并将残余物溶解于甲醇(12mL)中。将由此获得的溶液用25%氨水(3.26mL, 43.6mmol)处理,然后将混合物于室温下搅拌5天。将反应用1M HCl稀释,收集所得沉淀,用甲醇-水(1:1)混合物洗涤并在真空下于50℃下干燥,以产生白色粉末状3-(4-氟苯基)吡咯烷-1-硫代甲酰胺(0.22g, 34%产率)。

[0390] ^1H NMR (DMSO- d_6): 7.33 (2H, m), 7.15 (2H, m), 6.70-7.60 (2H, br s), 4.11 (0.5H, m), 3.90 (0.5H, m), 3.77 (0.5H, m), 3.52 (1.5H, m), 3.40 (1.5H, m), 3.23 (0.5H, m), 2.33 (0.5H, br s), 2.18 (0.5H, br s), 2.09 (0.5H, m), 1.96 (0.5H, m)。

[0391] ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 178.4, 161.8, 160.2, 137.2, 129, 129, 115.3, 115.1, 57.5, 54, 51.3, 47.4, 43.3, 41.7, 33.1, 31.9。

[0392] 实施例4: 3-苯基哌啶-1-硫代甲酰胺

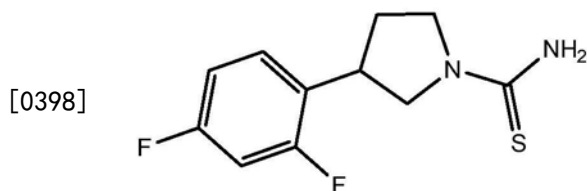


[0394] 通过如针对实施例3所述的类似程序将3-苯基哌啶(CAS编号3973-62-4)转化成3-苯基哌啶-1-硫代甲酰胺且产物分离为白色粉末。

[0395] ^1H NMR (DMSO- d_6): 7.38 (2H, br s), 7.32 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.29 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.23 (1H, mt, $J=7.1\text{Hz}$), 4.59 (2H, m), 2.96 (2H, m), 2.64 (1H, m), 1.90 (1H, m), 1.70 (2H, m), 1.50 (1H, m)。

[0396] ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 180.5, 143.3, 128.4, 127.1, 126.5, 53.7, 47.6, 42.0, 31.3, 25.0,

[0397] 实施例5: 3-(2,4-二氟苯基)吡咯烷-1-硫代甲酰胺

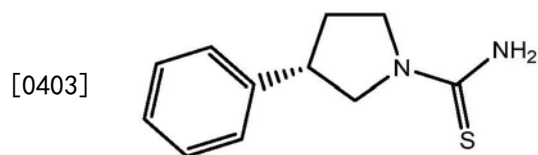


[0399] 通过如针对实施例3所述的类似程序将3-(2,4-二氟苯基)吡咯烷(CAS编号1092108-80-9)转化成3-(2,4-二氟苯基)吡咯烷-1-硫代甲酰胺且产物分离为米色粉末。

[0400] ^1H NMR (DMSO- d_6): 7.39 (1H, m), 7.19 (1H, ddd, $J=11.0, 9.2, 2.6\text{Hz}$), 7.09 (2H, br s), 7.07 (1H, ddt, $J=1.0, 2.6, 8.5\text{Hz}$), 3.34-4.24 (5H, m), 2.28 (1H, br s), 2.09 (1H, br s)。

[0401] ^{13}C NMR (DMSO- d_6) : 178.6, 178.5, 162, 161.9, 161.2, 160.4, 160.3, 159.6, 129.4, 129.2, 129, 129, 124.9, 124.1, 115.3, 115.1, 111.7, 111.5, 104.1, 103.9, 103.8, 56.1, 52.5, 50.9, 37.1, 35.5, 31.6, 30.4。

[0402] 实施例6: (S)-3-苯基吡咯烷-1-硫代甲酰胺

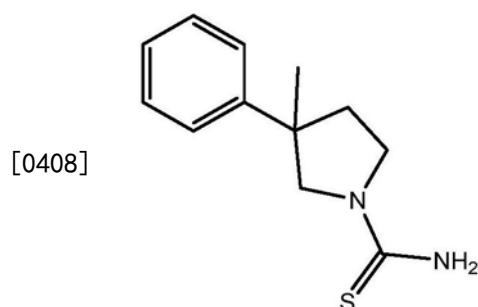


[0404] 通过如针对实施例3所述的类似程序将(S)-3-苯基吡咯烷(CAS编号62624-46-8)转化成(S)-3-苯基吡咯烷-1-硫代甲酰胺且产物分离为米色粉末。

[0405] ^1H NMR (DMSO- d_6) : 7.33 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$) , 7.29 (2H, d, $J=7.4\text{Hz}$) , 7.24 (1H, t, $J=7.1\text{Hz}$) , 7.21 (2H, br s) , 4.12 (0.5H, m) , 3.90 (0.5H, m) , 3.78 (0.5H, m) , 3.44-3.61 (2H, m) , 3.26 (0.5H, m) , 2.34 (0.5H, s br) , 2.20 (0.5H, s br) , 2.11 (0.5H, m) , 1.97 (0.5H, m) 。

[0406] ^{13}C NMR (DMSO- d_6) : 178.4, 141.2, 141.1, 128.5, 127.1, 126.7, 126.7, 57.5, 53.9, 51.3, 47.5, 44, 42.4, 33, 0, 31.9。

[0407] 实施例7: 3-甲基-3-苯基吡咯烷-1-硫代甲酰胺

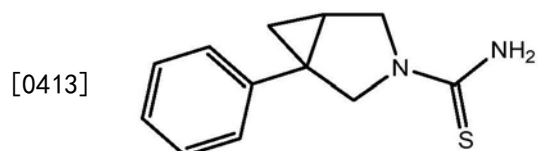


[0409] 通过如针对实施例3所述的类似程序将3-甲基-3-苯基吡咯烷(CAS编号56606-73-6)转化成3-甲基-3-苯基吡咯烷-1-硫代甲酰胺且产物分离为白色固体。

[0410] ^1H NMR (DMSO- d_6) : 6.80-7.60 (7H, m) , 3.89和3.82 (1H, 2br d, $J=11.4\text{Hz}$) , 3.68 (1H, m) , 3.60和3.54 (1H, 2br d, $J=10.8\text{Hz}$) , 3.45 (0.5H, m) , 2.27 (0.5H, m) , 2.21 (0.5H, m) , 2.10 (1H, m) 。

[0411] ^{13}C NMR (DMSO- d_6) : 178.9, 178.6, 146.8, 146.6, 128.4, 126.3, 126.2, 125.7, 125.5, 62.3, 58.9, 50.1, 46.4, 46.2, 44.5, 37.7, 36.2, 27.5, 27.1。

[0412] 实施例8: 1-苯基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-硫代甲酰胺



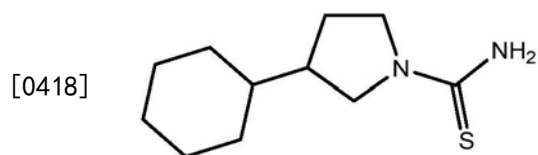
[0414] 通过如针对实施例3所述的类似程序将1-苯基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷(CAS编号67644-21-7)转化成1-苯基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-硫代甲酰胺且产物分离为白色粉末。

[0415] ^1H NMR (DMSO- d_6) : 6.8-7.9 (2H, br s) , 7.31 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$) , 7.31 (3H, m) , 4.39 (0.5H, br s) , 4.09 (0.5H, br s) , 3.95 (0.5H, br s) , 3.47-3.80 (2.5H, m) , 1.90-2.21 (1H,

m), 1.10 (1H, br dd, J=7.6, 5.0Hz), 0.72 (1H, t, J=4.6Hz)。

[0416] ^{13}C NMR (DMSO-d₆): 179.9, 140.9, 128.4, 126.4, 126.2, 57.3, 54, 53.5, 50.2, 31.8, 30.2, 24.5, 23.6, 19.5。

[0417] 实施例9: 3-环己基吡咯烷-1-硫代甲酰胺

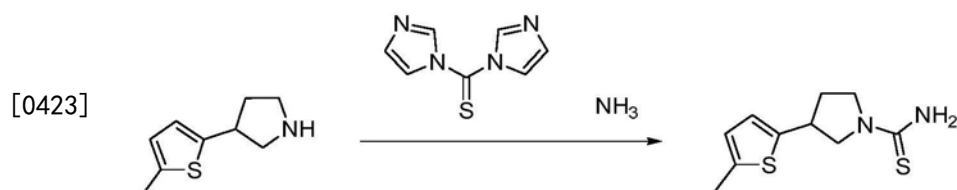


[0419] 通过如针对实施例3所述的类似程序将3-环己基吡咯烷 (CAS编号78813-85-1) 转化成3-环己基吡咯烷-1-硫代甲酰胺且产物分离为白色粉末。

[0420] ^1H NMR (DMSO-d₆): 7.08 (2H, br s), 3.87 (0.5H, br t, J=9Hz), 3.81 (0.5H, br t, J=9.7Hz), 3.51 (0.5H, br t, J=8.5Hz), 3.43 (0.5H, m), 3.32 (0.5H, m), 3.18 (0.5H, m), 3.03 (0.5H, t, J=10.8Hz), 2.86 (0.5H, J=10Hz), 2.07 (0.5H, m), 1.94 (1H, m), 1.82 (0.5H, m), 1.57-1.77 (5.5H, m), 1.42 (0.5H, m), 1.17 (4.0H, m), 0.94 (2H, m)。

[0421] ^{13}C NMR (DMSO-d₆): 178.2, 55.6, 51.9, 51.5, 47.7, 45.4, 43.6, 41.1, 40.8, 31.5, 31.4, 30.8, 30, 28.9, 25.6, 25.5。

[0422] 实施例10: 3-(5-甲基噻吩-2-基)吡咯烷-1-硫代甲酰胺

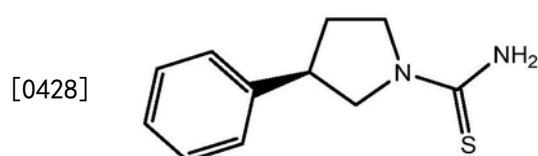


[0424] 向1,1'-硫代羰基二咪唑 (0.469g, 2.63mmol) 于无水四氢呋喃 (9mL) 中的搅拌溶液中添加3-(5-甲基噻吩-2-基)吡咯烷 (CAS编号1260863-70-4) (0.44g, 2.63mmol) 于无水四氢呋喃 (9mL) 中的溶液。将反应于室温下搅拌1h并于55-60℃下再搅拌2h。在冷却到室温后, 将有机物在真空下蒸发至干燥并将残余物用2M氨的乙醇溶液 (7.89mL, 15.78mmol) 处理。将反应于70℃下在密封小瓶中搅拌16h。然后将混合物再次冷却并用水 (2mL) 淬灭。收集所得晶体, 用乙醇-水 (1:1) 混合物洗涤并在真空下于50℃下干燥, 以产生白色粉末状3-(5-甲基噻吩-2-基)吡咯烷-1-硫代甲酰胺 (0.3g, 1.325mmol, 50.4%产率)。

[0425] ^1H NMR (DMSO-d₆): 6.84 (2H, br d, J=3.5Hz), 6.71 (1H, d, J=3.2Hz), 6.63 (1H, m), 4.04 (0.5H, br s), 3.83 (0.5H, br s), 3.72 (1H, m), 3.50 (2H, m), 3.35 (0.5H, m), 3.25 (0.5H, m), 2.39 (3H, m), 2.30 (0.5H, m), 2.22 (0.5H, br s), 2.04 (0.5H, br s), 1.90 (0.5H, br s)。

[0426] ^{13}C NMR (DMSO-d₆): 178.6, 178.5, 142.3, 142.3, 137.3, 137.2, 125, 0, 123.8, 58, 0, 54.4, 51, 0, 47.1, 39.4, 38, 0, 34, 0, 32.9, 15, 0,

[0427] 实施例11: (R)-3-苯基吡咯烷-1-硫代甲酰胺

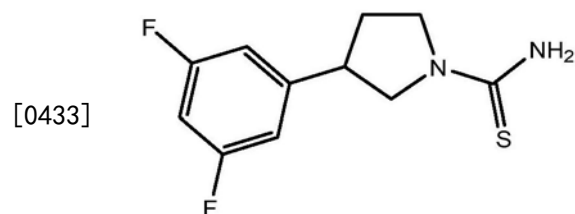


[0429] 通过如针对实施例10所述的类似程序将(R)-3-苯基吡咯烷(CAS编号61586-46-7)转化成(R)-3-苯基吡咯烷-1-硫代甲酰胺且产物分离为白色粉末。

[0430] ^1H NMR (DMSO- d_6) : 7.33 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$) , 7.29 (2H, d, $J=7.4\text{Hz}$) , 7.24 (1H, t, $J=7.1\text{Hz}$) , 7.21 (2H, br s) , 4.12 (0.5H, m) , 3.90 (0.5H, m) , 3.78 (0.5H, m) , 3.44-3.61 (2H, m) , 3.26 (0.5H, m) , 2.34 (0.5H, s br) , 2.20 (0.5H, s br) , 2.11 (0.5H, m) , 1.97 (0.5H, m) 。

[0431] ^{13}C NMR (DMSO- d_6) : 178.5, 141.2, 141.1, 128.5, 127.1, 126.8, 126.7, 57.5, 53.9, 51.3, 47.5, 44, 42.4, 33, 31.9。

[0432] 实施例12: 3-(3,5-二氟苯基)吡咯烷-1-硫代甲酰胺

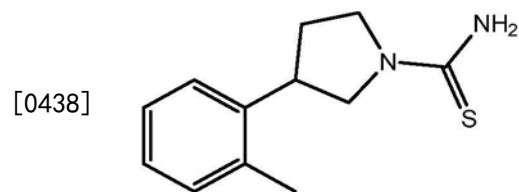


[0434] 通过如针对实施例10所述的类似程序将3-(3,5-二氟苯基)吡咯烷(CAS编号1092108-82-1)转化成3-(3,5-二氟苯基)吡咯烷-1-硫代甲酰胺且产物分离为白色粉末。

[0435] ^1H NMR (DMSO- d_6) : 7.21 (2H, br s) , 7.09 (3H, m) , 4.12 (0.5H, br m) , 3.89 (0.5H, br m) , 3.79 (0.5H, br m) , 3.45 (3H, br m) , 3.27 (0.5H, m) , 2.34 (0.5H, br m) , 2.20 (0.5H, br m) , 2.14 (0.5H, br m) , 1.99 (0.5H, br m) 。

[0436] ^{13}C NMR (DMSO- d_6) : 178.5, 163.3, 163.2, 161.7, 161.6, 145.9, 110.6, 110.6, 110.5, 110.4, 102.4, 102.2, 102, 57, 53.4, 51.2, 47.3, 43.6, 42.1, 32.6, 31.4。

[0437] 实施例13: 3-邻甲苯基吡咯烷-1-硫代甲酰胺

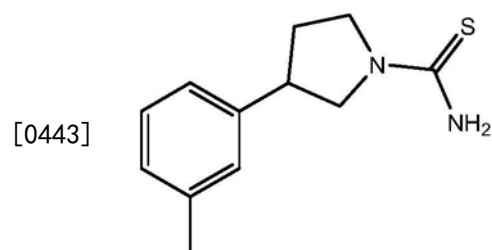


[0439] 通过如针对实施例10所述的类似程序将3-(邻甲苯基)吡咯烷(CAS编号954220-67-8)转化成3-(邻甲苯基)吡咯烷-1-硫代甲酰胺且产物分离为白色粉末。

[0440] ^1H NMR (DMSO- d_6) : 6.87-7.43 (6H, m) , 4.02 (0.5H, m) , 3.85 (0.5H, m) , 3.75 (0.5H, m) , 3.67 (0.5H, m) , 3.51-3.62 (1.5H, m) , 3.47 (0.5H, m) , 3.40 (0.5H, m) , 3.23 (0.5H, m) , 2.32 (3H, s) , 2.30 (0.5H, m) , 2.14 (0.5H, m) , 2.07 (0.5H, m) , 1.98 (0.5H, m) 。

[0441] ^{13}C NMR (DMSO- d_6) : 178.4, 139.5, 139.2, 135.9, 130.3, 126.5, 126.4, 126.2, 125.2, 125.1, 56.8, 53.2, 51, 47.1, 40.1, 38.5, 32.3, 30.9, 19.3。

[0442] 实施例14: 3-间-甲苯基吡咯烷-1-硫代甲酰胺

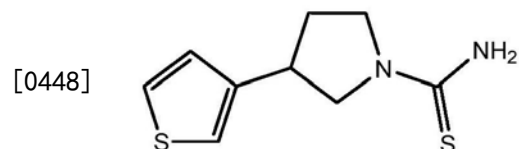


[0444] 通过如针对实施例10所述的类似程序将3-(间-甲苯基)吡咯烷 (CAS编号954220-64-5) 转化成3-间-甲苯基吡咯烷-1-硫代甲酰胺且产物分离为灰白色固体。

[0445] ^1H NMR (DMSO- d_6) : 6.56-7.60 (2H, br s), 7.21 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.11 (1H, br s), 7.07 (1H, br d, $J=6.3\text{Hz}$), 7.05 (1H, br d, $J=7.5\text{Hz}$), 4.11 (0.5H, m), 3.90 (0.5H, m), 3.77 (0.5H, m), 3.52 (1H, m), 3.44 (1H, m), 3.35 (1H, m), 3.24 (0.5H, m), 2.32 (0.5H, m), 2.28 (3H, s), 2.18 (0.5H, m), 2.08 (0.5H, m), 1.96 (0.5H, m)。

[0446] ^{13}C NMR (DMSO- d_6) : 178.4, 178.4, 141.1, 141, 137.6, 128.4, 127.8, 127.4, 127.3, 124.1, 57.5, 53.9, 51.4, 47.5, 44, 42.3, 33, 0, 31.8, 21.1。

[0447] 实施例15: 3-(噻吩-3-基)吡咯烷-1-硫代甲酰胺

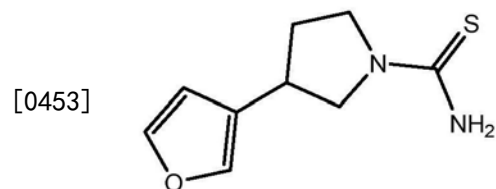


[0449] 通过如针对实施例10所述的类似程序将3-(噻吩-3-基)吡咯烷 (CAS编号1231907-58-6) 转化成3-(噻吩-3-基)吡咯烷-1-硫代甲酰胺且产物分离为白色粉末。

[0450] ^1H NMR (DMSO- d_6) : 7.51 (1H, m), 7.28 (1H, m), 7.18 (2H, br s), 7.09 (1H, m), 4.08 (0.5H, br s), 3.85 (0.5H, br s), 3.74 (0.5H, m), 3.39-3.65 (2.5H, m), 3.32 (0.5H, m), 3.25 (0.5H, m), 2.34 (0.5H, br s), 2.18 (0.5H, br s), 2.09 (0.5H, m), 1.95 (0.5H, m)。

[0451] ^{13}C NMR (DMSO- d_6) : 178.5, 178.4, 142.2, 127.2, 127.1, 126.5, 126.4, 120.7, 120.5, 57.2, 53.7, 51.2, 47.3, 39.8, 38.2, 32.9, 31.8。

[0452] 实施例16: 3-(呋喃-3-基)吡咯烷-1-硫代甲酰胺

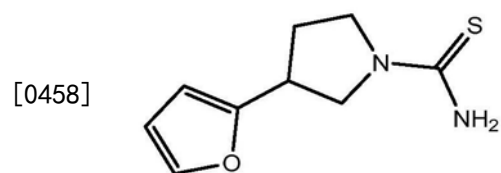


[0454] 通过如针对实施例10所述的类似程序将3-(呋喃-3-基)吡咯烷 (CAS编号1260650-66-5) 转化成3-(呋喃-3-基)吡咯烷-1-硫代甲酰胺且产物分离为深米色固体。

[0455] ^1H NMR (DMSO- d_6) : 7.61 (1H, s), 7.54 (1H, s), 7.12 (2H, m), 6.49 (1H, dd, $J=1.8$, 0.7Hz), 4.01 (0.5H, m), 3.81 (0.5H, m), 3.67 (0.5H, m), 3.31-3.57 (2.5H, m), 3.24 (0.5H, br s), 3.19 (0.5H, m), 2.27 (0.5H, br s), 2.12 (0.5H, br s), 1.99 (0.5H, m), 1.87 (0.5H, m)。

[0456] ^{13}C NMR (DMSO- d_6) : 178.5, 178.4, 143.5, 143.5, 138.9, 125.2, 110, 109.9, 57, 53.4, 51.1, 47.3, 35.1, 33.6, 32.5, 31.5。

[0457] 实施例17: 3-(呋喃-2-基)吡咯烷-1-硫代甲酰胺

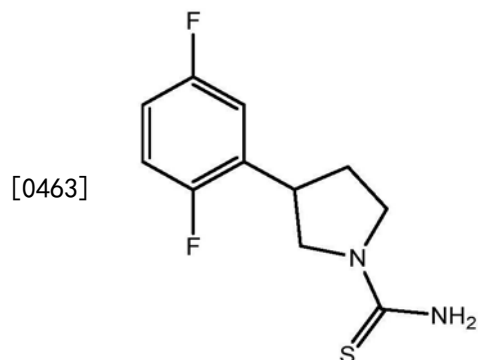


[0459] 通过如针对实施例10所述的类似程序将3-(呋喃-2-基)吡咯烷 (CAS编号1082926-03-1) 转化成3-(呋喃-2-基)吡咯烷-1-硫代甲酰胺且产物分离为白色固体。

[0460] ^1H NMR (DMSO- d_6) : 7.57 (1H, s) , 7.28 (2H, br s) , 6.38 (1H, m) , 6.21 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$) , 3.97 (0.5H, br s) , 3.77 (0.5H, br s) , 3.69 (0.5H, br s) , 3.52–3.66 (1.5H, m) , 3.30–3.51 (2H, m) , 2.31 (0.5H, br s) , 2.16 (0.5H, m) , 2.13 (0.5H, m) , 1.99 (0.5H, br s) 。

[0461] ^{13}C NMR (DMSO- d_6) : 178.6, 155.0, 154.8, 142.0, 110.4, 105.2, 105.0, 55.4, 51.8, 50.8, 47.0, 37.7, 36.1, 30.8, 29.6。

[0462] 实施例18: 3-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-硫代甲酰胺

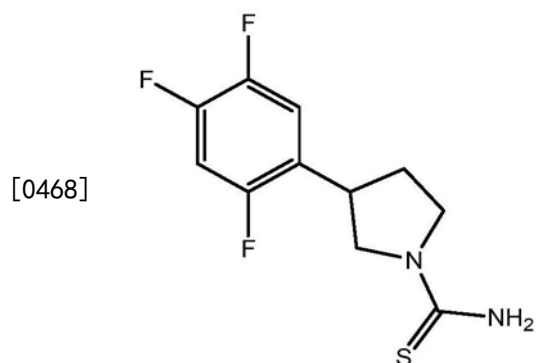


[0464] 通过如针对实施例10所述的类似程序将3-(2,5-二氟苯基)吡咯烷 (CAS编号 1203797-48-1) 转化成3-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-硫代甲酰胺且产物分离为白色固体。

[0465] ^1H NMR (DMSO- d_6) : 6.82–7.61 (5H, m) , 4.09 (0.5H, m) , 3.90 (0.5H, m) , 3.76 (0.5H, m) , 3.71 (0.5H, m) , 3.46–3.64 (1H, m) , 3.38 (1H, m) , 2.33 (0.5H, m) , 2.18 (1H, m) , 2.03 (0.5H, m) 。

[0466] ^{13}C NMR (DMSO- d_6) : 178.5, 159.1, 157.6, 157.4, 155.7, 129.9, 117.0, 116.8, 114.9, 56.0, 52.4, 51.0, 47.0, 37.4, 35.9, 31.4, 30.3。

[0467] 实施例19: 3-(2,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-硫代甲酰胺



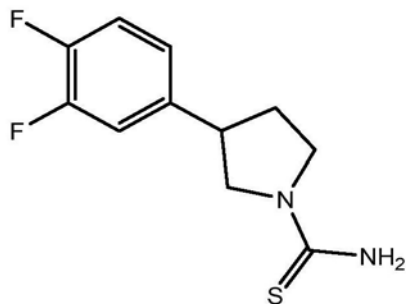
[0469] 通过如针对实施例10所述的类似程序将3-(2,4,5-三氟苯基)吡咯烷 (CAS编号 1260814-64-9) 转化成3-(2,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-硫代甲酰胺且产物分离为白色固体。

[0470] ^1H NMR (DMSO- d_6) : 7.55 (2H, m) , 7.24 (2H, br s) , 4.09 (0.5H, m) , 3.90 (0.5H, m) , 3.76 (0.5H, m) , 3.69 (0.5H, m) , 3.52 (2H, m) , 3.37 (0.5H, m) , 3.29 (0.5H, m) , 2.31 (0.5H, m) , 2.17 (1H, m) , 2.03 (0.5H, m) 。

[0471] ^{13}C NMR (DMSO- d_6) : 178.5, 156.4, 154.8, 148.8, 147, 145.4, 125.1, 124.9, 116.5, 116.4, 116.3, 106.2, 106.0, 106.0, 105.8, 56.0, 52.5, 51.0, 47.0, 36.9, 35.4, 31.5, 30.4。

[0472] 实施例20: 3-(3,4-二氟苯基)吡咯烷-1-硫代甲酰胺

[0473]



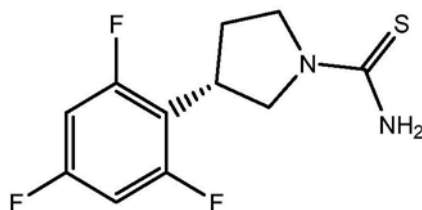
[0474] 通过如针对实施例10所述的类似程序将3-(3,4-二氟苯基)吡咯烷 (CAS编号848822-98-0) 转化成3-(3,4-二氟苯基)吡咯烷-1-硫代甲酰胺且产物分离为浅橙色固体。

[0475] ^1H NMR (DMSO- d_6) : 7.41 (2H, br m), 7.16 (1H, br s), 6.59–7.86 (2H, m), 4.12 (0.5H, m), 3.90 (0.5H, m), 3.78 (0.5H, m), 3.51 (1.5H, m), 3.42 (1.5H, m 1H, s), 3.24 (0.5H, m), 2.32 (0.5H, m), 2.18 (0.5H, m), 2.11 (0.5H, m), 1.98 (0.5H, m)。

[0476] ^{13}C NMR (DMSO- d_6) : 178.4, 150.2, 150.2, 149.1, 149.0, 148.6, 148.5, 147.5, 147.4, 139.0, 138.9, 124.0, 117.4, 117.3, 116.3, 116.2, 57.3, 53.8, 51.3, 47.4, 43.3, 41.7, 32.8, 31.7。

[0477] 实施例21: (S)-3-(2,4,6-三氟苯基)吡咯烷-1-硫代甲酰胺

[0478]



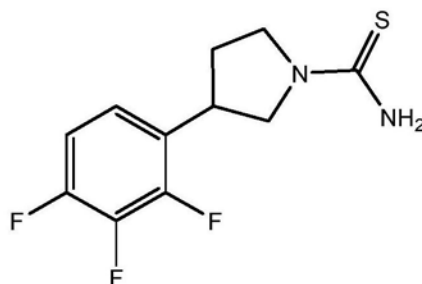
[0479] 通过如针对实施例10所述的类似程序将 (S)-3-(2,4,6-三氟苯基)吡咯烷 (CAS编号1335508-11-6) 转化成 (S)-3-(2,4,6-三氟苯基)吡咯烷-1-硫代甲酰胺且产物分离为白色固体。

[0480] ^1H NMR (DMSO- d_6) : 7.22 (2H, m), 6.50–8.0 (2H, m br), 4.03 (0.5H, br m), 3.96 (0.5H, br s), 3.81 (0.5H, br m), 3.68 (1H, br m), 3.51–3.58 (1.5H, m), 3.42 (0.5H, br s), 3.38 (0.5H, br s), 2.28 (1H, m), 2.13 (1H, br s)。

[0481] ^{13}C NMR (DMSO- d_6) : 178.6, 162.1, 162, 160.5, 160.4, 112.2, 101.4, 101.2, 101.0, 54.6, 51.2, 50.8, 47.5, 33.7, 32.4, 30.8, 29.7。

[0482] 实施例22: 3-(2,3,4-三氟苯基)吡咯烷-1-硫代甲酰胺

[0483]

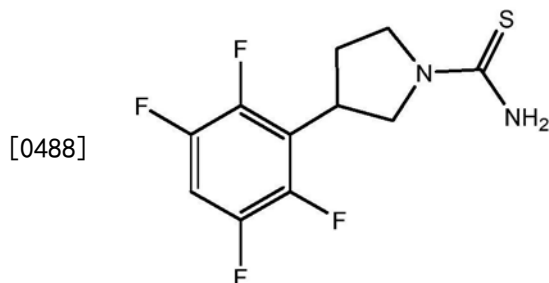


[0484] 通过如针对实施例10所述的类似程序将3-(2,3,4-三氟苯基)吡咯烷 (CAS编号1260884-52-3) 转化成3-(2,3,4-三氟苯基)吡咯烷-1-硫代甲酰胺且产物分离为灰白色固体。

[0485] ^1H NMR (DMSO- d_6) : 6.15–8.25 (2H, s br) , 7.33 (1H, br s) , 7.21 (1H, br s) , 4.09 (0.5H, br s) , 3.88 (0.5H, br s) , 3.76 (1H, m) , 3.56 (1.5H, m) , 3.50 (0.5H, br s) , 3.30–3.50 (1H, m) , 2.37 (0.5H, m) , 2.18 (1H, m) , 2.03 (0.5H, br s) 。

[0486] ^{13}C NMR (DMSO- d_6) : 178.6, 178.5, 149.9, 149.7, 148.3, 148.1, 139.8, 138.2, 126.1, 122.4, 112.7, 55.9, 52.4, 50.9, 47.0, 37.0, 35.5, 31.6, 30.4。

[0487] 实施例23: 3-(2,3,5,6-四氟苯基)吡咯烷-1-硫代甲酰胺

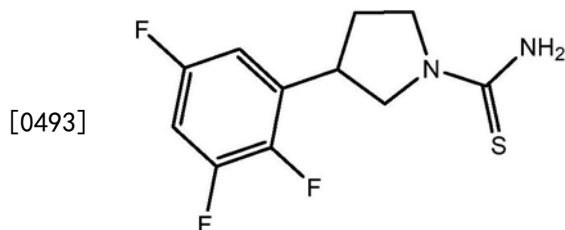


[0489] 通过如针对实施例10所述的类似程序将3-(2,3,5,6-四氟苯基)吡咯烷 (CAS编号 1260865-90-4) 转化成3-(2,3,5,6-四氟苯基)吡咯烷-1-硫代甲酰胺且产物分离为灰白色粉末。

[0490] ^1H NMR (DMSO- d_6) : 7.84 (1H, br s) , 7.26 (2H, br s) , 4.10 (0.5H, m) , 3.95 (1H, m) , 3.78 (1H, m) , 3.47 (2H, m) , 3.41 (0.5H, m) , 2.0–2.40 (2H, m) 。

[0491] ^{13}C NMR (DMSO- d_6) : 178.6, 146.5, 146.4, 146.3, 145.5, 144.8, 144.8, 144.7, 143.9, 143.8, 119.4, 105.6, 105.4, 54.3, 51.1, 50.6, 47.4, 34.7, 33.3, 30.7, 29.6。

[0492] 实施例24: 3-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-1-硫代甲酰胺



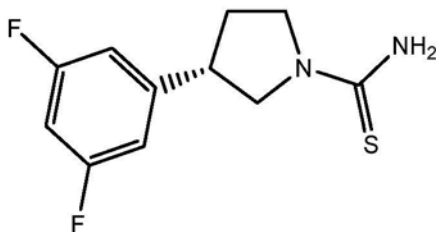
[0494] 通过如针对实施例10所述的类似程序将3-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷 (CAS编号 1260885-09-3) 转化成3-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-1-硫代甲酰胺且产物分离为白色粉末。

[0495] ^1H NMR (DMSO- d_6) : 7.45 (1H, br s) , 7.25 (2H, br s) , 7.13 (1H, m) , 4.10 (0.5H, m) , 3.90 (0.5H, m) , 3.78 (1H, m) , 3.63 (0.5H, m) , 3.53 (1.5H, m) , 3.41 (0.5H, m) , 3.35 (0.5H, m) , 2.35 (0.5H, m) , 2.19 (1H, m) , 2.04 (0.5H, m) 。

[0496] ^{13}C NMR (DMSO- d_6) : 178.5, 158.2, 158.1, 156.6, 156.5, 150.5, 150.4, 150.3, 148.9, 148.8, 148.7, 145.8, 144.2, 131.5, 110.1, 104.3, 55.8, 52.3, 50.9, 47, 37.3, 35.8, 31.5, 30.3。

[0497] 实施例25: (S)-3-(3,5-二氟苯基)吡咯烷-1-硫代甲酰胺

[0498]



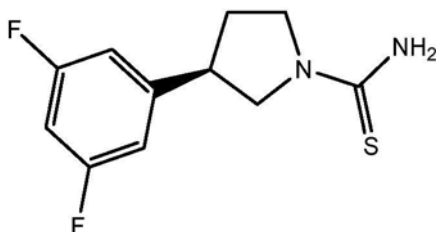
[0499] 通过如针对实施例10所述的类似程序将(S)-3-(3,5-二氟苯基)吡咯烷(CAS编号1336142-75-6)转化成(S)-3-(3,5-二氟苯基)吡咯烷-1-硫代甲酰胺且产物分离为白色粉末。

[0500] ^1H NMR (DMSO- d_6): 7.21 (2H, br s), 7.07 (3H, m), 4.12 (0.5H, m), 3.89 (0.5H, m), 3.78 (0.5H, m), 3.35-3.63 (3H, m), 3.27 (0.5H, m), 2.34 (0.5H, m), 2.20 (0.5H, m), 2.14 (0.5H, m), 1.99 (0.5H, m)。

[0501] ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 178.5, 163.3, 163.2, 161.7, 161.6, 146, 145.8, 110.6, 110.6, 110.5, 110.4, 102.3, 102.2, 102.0, 57, 53.4, 51.2, 47.3, 43.7, 42.1, 32.6, 31.4。

[0502] 实施例26: (R)-3-(3,5-二氟苯基)吡咯烷-1-硫代甲酰胺

[0503]



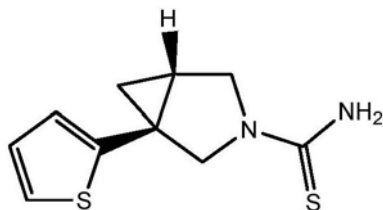
[0504] 通过如针对实施例10所述的类似程序将(R)-3-(3,5-二氟苯基)吡咯烷(CAS编号1334824-24-6)转化成(R)-3-(3,5-二氟苯基)吡咯烷-1-硫代甲酰胺且产物分离为白色粉末。

[0505] ^1H NMR (DMSO- d_6): 7.21 (2H, br s), 7.07 (3H, m), 4.12 (0.5H, m), 3.89 (0.5H, m), 3.78 (0.5H, m), 3.35-3.63 (3H, m), 3.27 (0.5H, m), 2.34 (0.5H, m), 2.20 (0.5H, m), 2.14 (0.5H, m), 1.99 (0.5H, m)。

[0506] ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 178.5, 163.3, 163.2, 161.7, 161.6, 146, 145.8, 110.6, 110.5, 110.4, 102.4, 102.2, 102.0, 57.0, 53.4, 51.2, 47.3, 43.7, 42.1, 32.6, 31.4。

[0507] 实施例27: (1S,5S)-1-(噻吩-2-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-硫代甲酰胺

[0508]



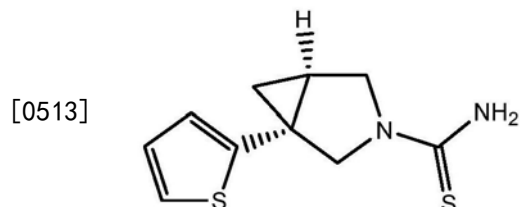
[0509] 通过如针对实施例10所述的类似程序将(1S,5S)-1-(噻吩-2-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷(CAS编号1046141-90-5)转化成(1S,5S)-1-(噻吩-2-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-硫代甲酰胺且产物分离为米色半固体。

[0510] ^1H NMR (CDCl_3): 7.14 (1H, br d, $J=4.4\text{Hz}$), 6.93 (1H, dd, $J=5.1, 3.5\text{Hz}$), 6.89 (1H, br), 5.81 (2H, br s), 4.56 (0.5H, m), 4.29 (0.5H, m), 4.02 (0.5H, m), 3.94 (0.5H, m), 3.85

(0.5H,m), 3.73 (1H,m), 3.60 (0.5H,br s), 1.97 (0.5H,br s), 1.92 (0.5H,br s), 1.39 (1H,m), 0.96 (1H,m)。

[0511] ^{13}C NMR (CDCl_3): 180.2, 144.1, 143.8, 127, 124.2, 123.8, 123.6, 123.5, 58.9, 55.0, 54.8, 50.5, 28.6, 27.5, 27.2, 26.3, 20.1。

[0512] 实施例28: (1R,5R)-1-(噻吩-2-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-硫代甲酰胺

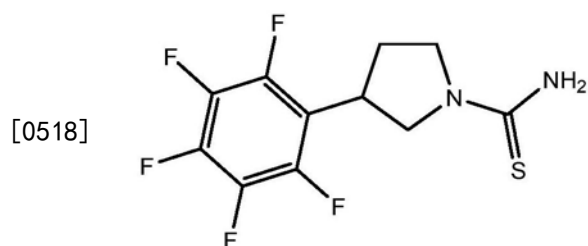


[0514] 通过如针对实施例10所述的类似程序将(1R,5R)-1-(噻吩-2-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷(CAS编号1046141-89-2)转化成(1R,5R)-1-(噻吩-2-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-硫代甲酰胺且产物分离为米色固体。

[0515] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 7.14 (1H,br d, $J=4.4\text{Hz}$), 6.93 (1H,dd, $J=5.1, 3.5\text{Hz}$), 6.89 (1H,br), 5.75 (2H,br s), 4.57 (0.5H,m), 4.30 (0.5H,m), 4.03 (0.5H,m), 3.95 (0.5H,m), 3.85 (0.5H,m), 3.73 (1H,m), 3.59 (0.5H,br s), 1.98 (0.5H,br s), 1.93 (0.5H,br s), 1.39 (1H,m), 0.96 (1H,m)。

[0516] ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 180.3, 144.1, 143.8, 127, 124.2, 123.8, 123.6, 123.5, 58.9, 55.0, 54.8, 50.5, 28.6, 27.5, 27.3, 26.3, 20.1。

[0517] 实施例29: 3-(全氟苯基)吡咯烷-1-硫代甲酰胺

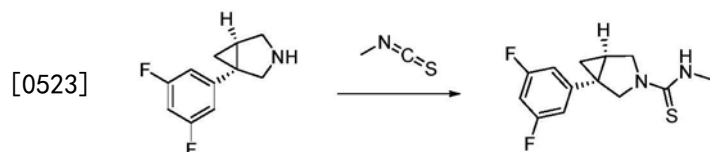


[0519] 通过如针对实施例10所述的类似程序将3-(全氟苯基)吡咯烷(CAS编号1260650-30-3)转化成3-(全氟苯基)吡咯烷-1-硫代甲酰胺且产物分离为白色粉末。

[0520] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 7.27 (2H,br s), 4.09 (0.5H,br s), 3.94 (1H,br s), 3.77 (1H,br s), 3.58 (1.5H,br s), 3.46 (0.5H,br s), 3.40 (0.5H,br s), 2.37 (0.5H,br s), 2.29 (0.5H,br s), 2.23 (0.5H,br s), 2.13 (0.5H,br s)。

[0521] ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 178.6, 145.9, 144.3, 54.3, 51.1, 50.6, 47.3, 34.2, 32.8, 30.7, 29.7。

[0522] 实施例30: (1S,5R)-1-(3,5-二氟苯基)-N-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-硫代甲酰胺



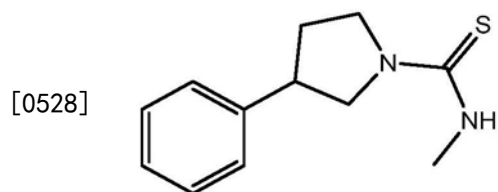
[0524] 将(1S,5R)-1-(3,5-二氟苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷(Feng Xu等:Org.Lett.8

(17), 3885-3888, 2006) (0.215g, 1.1mmol) 和异硫氰酸甲酯 (0.088g, 1.210mmol) 于乙腈 (5mL) 中的溶液于室温下搅拌4h, 然后在减压下浓缩。对残余物进行色谱处理 (乙酸乙酯-石油醚), 以产生黄色固体状 (1S, 5R)-1-(3,5-二氟苯基)-N-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-硫代甲酰胺 (0.148g, 50% 产率)。

[0525] ^1H NMR (CDCl_3): 6.60-6.71 (3H, m), 5.51 (1H, br s), 4.29 (1H, br s), 3.96 (1H, m), 3.81 (1H, br d, $J=8.9\text{Hz}$), 3.75 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 3.13 (3H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 2.02 (1H, dt, $J=8.4, 4.4\text{Hz}$), 1.21 (1H, dd, $J=5.4, 8.3$), 0.94 (1H, t, $J=4.9\text{Hz}$)。

[0526] ^{13}C NMR (CDCl_3): 181, 163.9, 163.8, 162.3, 162.2, 144.4, 144.4, 109.6, 109.5, 109.4, 109.4, 102.2, 102.1, 101.9, 55.5, 51.6, 32.4, 31.1, 24.7, 20.4。

[0527] 实施例31: N-甲基-3-苯基吡咯烷-1-硫代甲酰胺

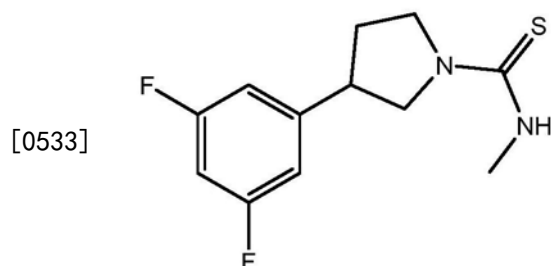


[0529] 通过如针对实施例30所述的类似程序将3-苯基吡咯烷 (CAS编号936-44-7) 转化成 N-甲基-3-苯基吡咯烷-1-硫代甲酰胺且产物分离为白色固体。

[0530] ^1H NMR (CDCl_3): 7.34 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.27 (1H, m), 7.23 (2H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 5.32 (1H, br s), 3.68-4.46 (2H, m), 3.62 (1H, br s), 3.49 (1H, br s), 3.17 (3H, d, $J=4.55\text{Hz}$), 2.40 (1H, br s), 2.07-2.20 (1H, m)。

[0531] ^{13}C NMR (CDCl_3): 179.8, 140.4, 128.7, 127.1, 126.9, 55.6, 49.2, 43.7, 32.7, 32.4。

[0532] 实施例32: 3-(3,5-二氟苯基)-N-甲基吡咯烷-1-硫代甲酰胺

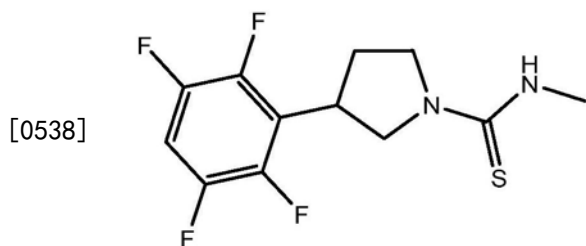


[0534] 通过如针对实施例30所述的类似程序将3-(3,5-二氟苯基)吡咯烷 (CAS编号1092108-82-1) 转化成3-(3,5-二氟苯基)-N-甲基吡咯烷-1-硫代甲酰胺且产物分离为白色固体。

[0535] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 7.31 (1H, br q, $J=4.0\text{Hz}$), 7.11 (1H, tt, $J=2.3, 9.3\text{Hz}$), 7.07 (2H, m), 3.98 (1H, br s), 3.73 (1H, br m), 3.48 (2H, br m), 3.39 (1H, m), 2.89 (3H, d, $J=4.3\text{Hz}$), 2.28 (1H, br m), 2.07 (1H, br m)。

[0536] ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 179.4, 163.8, 163.7, 162.2, 162.1, 146.5, 146.5, 146.4, 111, 110.9, 102.8, 102.6, 102.5, 56.2, 50.3, 43.1, 32.4, 32.1。

[0537] 实施例33: N-甲基-3-(2,3,5,6-四氟苯基)吡咯烷-1-硫代甲酰胺

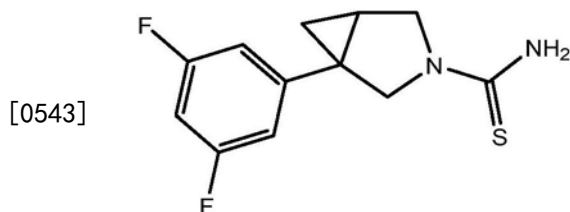


[0539] 通过如针对实施例30所述的类似程序将3-(2,3,5,6-四氟苯基)吡咯烷(CAS编号1260865-90-4)转化成N-甲基-3-(2,3,5,6-四氟苯基)吡咯烷-1-硫代甲酰胺且产物分离为白色粉末。

[0540] ^1H NMR (DMSO- d_6): 7.83 (1H, m), 7.36 (1H, br q, $J=3.7\text{Hz}$), 3.99 (1H, br s), 3.83 (1H, m), 3.77 (1H, br s), 3.60 (1H, m), 3.48 (1H, m), 2.89 (3H, d, $J=4.1\text{Hz}$), 2.31 (1H, br s), 2.25 (1H, br m)。

[0541] ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 179.1, 146.5, 146.4, 146.3, 145.5, 145.4, 144.9, 144.8, 144.7, 143.9, 143.8, 119.5, 119.4, 119.3, 105.7, 105.5, 105.3, 52.8, 48.4, 33.6, 32.0, 30.0。

[0542] 实施例34: 1-(3,5-二氟苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-硫代甲酰胺

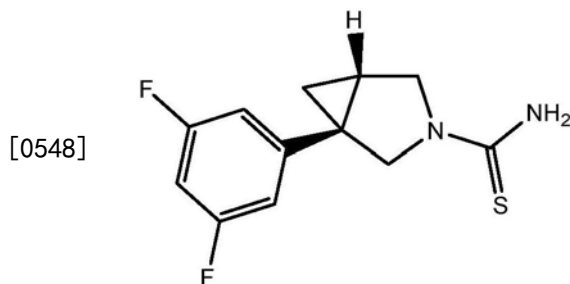


[0544] 通过如针对实施例10所述的类似程序将1-(3,5-二氟苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷(Feng Xu等:Org.Lett.8(17), 3885-3888, 2006)转化成1-(3,5-二氟苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-硫代甲酰胺且产物分离为白色粉末。

[0545] ^1H NMR (DMSO- d_6): 7.30 (2H, br s), 7.07 (1H, br t, $J=9.2\text{Hz}$), 6.94 (2H, br s), 4.39 (0.5H, br s), 4.07 (0.5H, br s), 3.92 (0.5H, br s), 3.58-3.80 (2H, m), 3.53 (0.5H, br s), 2.21 (0.5H, br s), 2.12 (0.5H, br s), 1.20 (1H, br s), 0.78 (1H, br s)。

[0546] ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 179.9, 163.4, 163.3, 161.7, 161.6, 145.9, 145.9, 145.8, 109.8, 109.7, 109.5, 109.4, 101.8, 101.6, 101.5, 56.5, 53.7, 52.8, 49.9, 31.7, 30.1, 25.4, 24.7, 20.4, 20.0。

[0547] 实施例35: (1R,5S)-1-(3,5-二氟苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-硫代甲酰胺



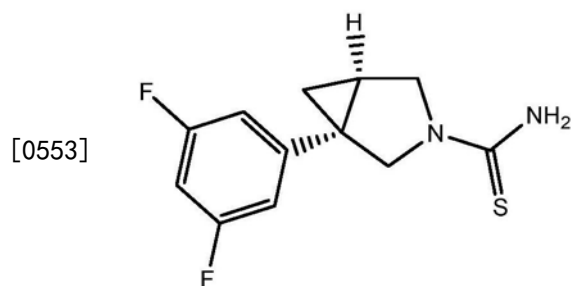
[0549] 通过如针对实施例10所述的类似程序将(1R,5S)-1-(3,5-二氟苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷(Feng Xu等:Org.Lett.8(17), 3885-3888, 2006)转化成(1R,5S)-1-(3,5-二氟

苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-硫代甲酰胺且产物分离为白色粉末。

[0550] ^1H NMR (DMSO- d_6) : 7.30 (2H, br s), 7.07 (1H, br t, $J=9.2\text{Hz}$), 6.94 (2H, br s), 4.39 (0.5H, br s), 4.07 (0.5H, br s), 3.92 (0.5H, br s), 3.58–3.80 (2H, m), 3.53 (0.5H, br s), 2.21 (0.5H, br s), 2.12 (0.5H, br s), 1.20 (1H, br s), 0.78 (1H, br s)。

[0551] ^{13}C NMR (DMSO- d_6) : 179.9, 163.4, 163.3, 161.7, 161.6, 145.9, 145.9, 145.8, 109.7, 109.5, 101.8, 101.6, 101.4, 56.5, 53.7, 52.7, 50.0, 31.7, 30.2, 25.4, 24.7, 20.4, 20.0。

[0552] 实施例36: (1S,5R)-1-(3,5-二氟苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-硫代甲酰胺

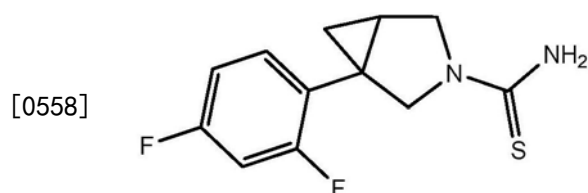


[0554] 通过如针对实施例10所述的类似程序将 (1S,5R)-1-(3,5-二氟苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷 (Feng Xu等:Org.Lett.8 (17), 3885–3888, 2006) 转化成 (1S,5R)-1-(3,5-二氟苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-硫代甲酰胺且产物分离为白色粉末。

[0555] ^1H NMR (DMSO- d_6) : 7.30 (2H, br s), 7.07 (1H, br t, $J=9.2\text{Hz}$), 6.94 (2H, br s), 4.39 (0.5H, br s), 4.07 (0.5H, br s), 3.92 (0.5H, br s), 3.58–3.80 (2H, m), 3.53 (0.5H, br s), 2.21 (0.5H, br s), 2.12 (0.5H, br s), 1.20 (1H, br s), 0.78 (1H, br s)。

[0556] ^{13}C NMR (DMSO- d_6) : 179.9, 163.4, 163.3, 161.7, 161.6, 145.9, 145.9, 109.7, 109.5, 101.8, 101.6, 101.4, 56.5, 53.7, 52.8, 50, 31.7, 30.2, 25.5, 24.7, 20.4, 20.0,

[0557] 实施例37: 1-(2,4-二氟苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-硫代甲酰胺

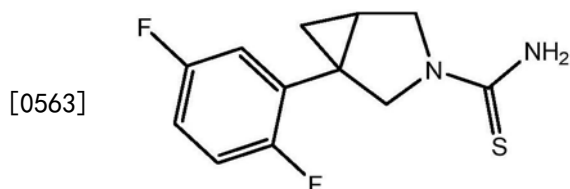


[0559] 通过如针对实施例10所述的类似程序将 1-(2,4-二氟苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷 (Feng Xu等:Org.Lett.8 (17), 3885–3888, 2006) 转化成 1-(2,4-二氟苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-硫代甲酰胺且产物分离为白色粉末。

[0560] ^1H NMR (DMSO- d_6) : 7.42 (1H, m), 7.24 (1H, br t, $J=9.3\text{Hz}$), 7.05 (1H, br t, $J=7.5\text{Hz}$), 6.80–7.60 (2H, br s), 4.30 (0.5H, m), 4.09 (0.5H, m), 3.87 (0.5H, m), 3.71 (0.5H, m), 3.66 (0.5H, m), 3.58 (0.5H, m), 3.48 (0.5H, m), 3.35 (0.5H, m), 2.09 (0.5H, m), 1.93 (0.5H, m), 1.10 (1H, br s), 0.70 (1H, t, $J=4.7\text{Hz}$)。

[0561] ^{13}C NMR (DMSO- d_6) : 179.8, 162.7, 162.6, 162.3, 162.2, 161, 160.9, 160.7, 160.6, 131.9, 123.5, 111.5, 111.3, 104.2, 104.0, 103.9, 57.9, 54.1, 53.9, 50.0, 27.6, 26.2, 22.8, 21.8, 16.8, 16.7。

[0562] 实施例38: 1-(2,5-二氟苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-硫代甲酰胺



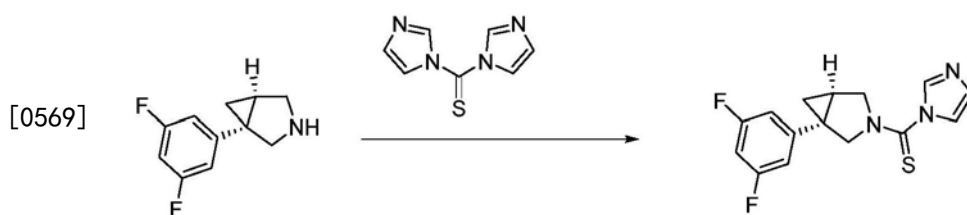
[0564] 通过如针对实施例10所述的类似程序将1-(2,5-二氟苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷(Feng Xu等:Org.Lett.8(17),3885-3888,2006)转化成1-(2,5-二氟苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-硫代甲酰胺且产物分离为白色粉末。

[0565] ^1H NMR (DMSO- d_6): 7.20-7.28 (2H, m), 7.16 (1H, m), 6.60-8.00 (2H, br s), 4.33 (0.5H, br m), 4.09 (0.5H, br m), 3.90 (0.5H, br m), 3.71 (0.5H, br m), 3.65 (0.5H, br m), 3.46-3.61 (1H, m), 3.40 (0.5H, br m), 2.18 (0.5H, br m), 2.03 (0.5H, br m), 1.14 (1H, br s), 0.73 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$)。

[0566] ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 179.8, 158.8, 157.2, 129.2, 117, 117, 116.9, 116.8, 115.4, 115.3, 57.5, 53.8, 49.9, 28.2, 26.7, 23, 22.1, 17.4, 17.1。

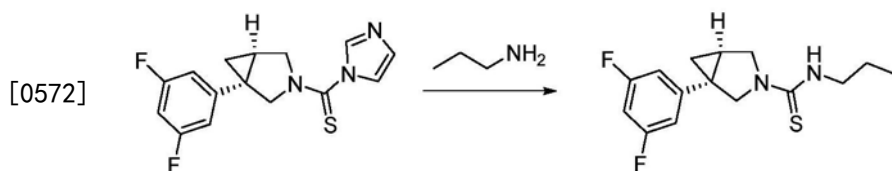
[0567] **实施例39:** (1S,5R)-1-(3,5-二氟苯基)-N-丙基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-硫代甲酰胺

[0568] 步骤1: ((1S,5R)-1-(3,5-二氟苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-3-基) (1H-咪唑-1-基) 甲烷硫酮



[0570] 向1,1'-硫代羰基二咪唑 (0.329g, 1.844mmol) 于无水四氢呋喃 (6mL) 中的溶液中添加 (1S,5R)-1-(3,5-二氟苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷 (Feng Xu等:Org.Lett.8(17),3885-3888,2006) (0.36g, 1.844mmol) 于无水四氢呋喃 (6mL) 中的溶液。将溶液于室温下搅拌1h,然后于50-55℃下搅拌2h。冷却到室温后,在减压下浓缩溶液。对残余物进行色谱处理(乙酸乙酯-石油醚),以产生((1S,5R)-1-(3,5-二氟苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-3-基) (1H-咪唑-1-基) 甲烷硫酮 (0.31g, 55%产率)。

[0571] 步骤2: (1S,5R)-1-(3,5-二氟苯基)-N-丙基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-硫代甲酰胺

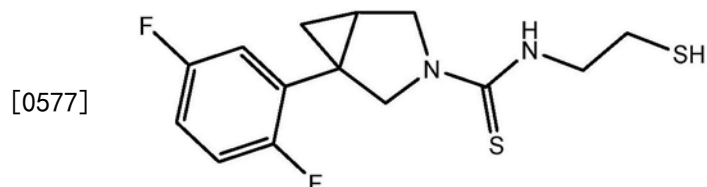


[0573] 向((1S,5R)-1-(3,5-二氟苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-3-基) (1H-咪唑-1-基) 甲烷硫酮 (0.15g, 0.491mmol) 于无水四氢呋喃 (3mL) 中的溶液中添加丙-1-胺 (0.081mL, 0.982mmol) 并将混合物于65℃下搅拌16h。蒸发溶剂,然后对残余物进行色谱处理(石油醚-乙酸乙酯),以产生黄色粘性油状(1S,5R)-1-(3,5-二氟苯基)-N-丙基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-硫代甲酰胺 (0.093g, 64%产率)。

[0574] ^1H NMR (CDCl_3) : 6.65–6.74 (3H, m), 5.30 (1H, t, $J=4.7\text{Hz}$), 4.29 (1H, br m), 3.96 (1H, br m), 3.82 (1H, br d, $J=8.9\text{Hz}$), 3.76 (1H, br d, $J=7.0\text{Hz}$), 3.60 (2H, m), 2.03 (1H, dt, $J=4.3, 8.3\text{Hz}$), 1.65 (2H, m), 1.23 (1H, d m, $J=5.3\text{Hz}$), 0.97 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 0.97 (1H, m)。

[0575] ^{13}C NMR (CDCl_3) : 180.2, 164, 163.9, 162.3, 162.2, 144.5, 144.4, 144.4, 109.7, 109.6, 109.5, 109.5, 102.3, 102.1, 102.0, 55.4, 51.5, 47.4, 31.1, 24.7, 22.5, 20.3, 11.4。

[0576] 实施例40: 1-(2,5-二氟苯基)-N-(2-巯基乙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-硫代甲酰胺

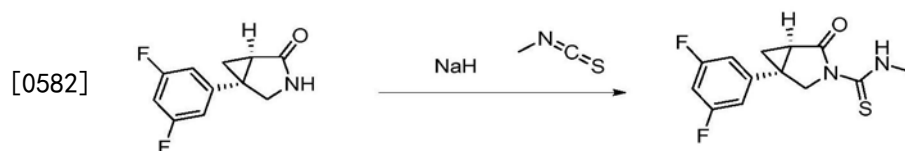


[0578] 通过如针对实施例39所述的类似程序将1-(2,5-二氟苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷 (Feng Xu等: Org. Lett. 8 (17), 3885–3888, 2006) 转化成1-(2,5-二氟苯基)-N-(2-巯基乙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-硫代甲酰胺且产物分离为无色油。

[0579] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : 7.56 (1H, t br, $J=4.5\text{Hz}$), 7.24 (2H, m), 7.16 (1H, m), 4.17 (1H, s br), 3.91 (1H, s br), 3.67 (1H, m), 3.56 (2H, m), 3.50 (1H, br s), 2.63 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 2.39 (1H, m), 2.14 (1H, br s), 1.13 (1H, dd, $J=8.0, 5.1\text{Hz}$), 0.76 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$)。

[0580] ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : 179.3, 158.8, 158.7, 157.2, 157.1, 129.3, 129.3, 129.2, 129.2, 117.0, 117.0, 117.0, 116.9, 116.9, 116.8, 115.5, 115.4, 115.3, 115.2, 53.6, 49.6, 47.8, 47, 27.1, 22.8, 22.2, 17.6。

[0581] 实施例41: (1S, 5R)-1-(3,5-二氟苯基)-N-甲基-4-氧代-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-硫代甲酰胺



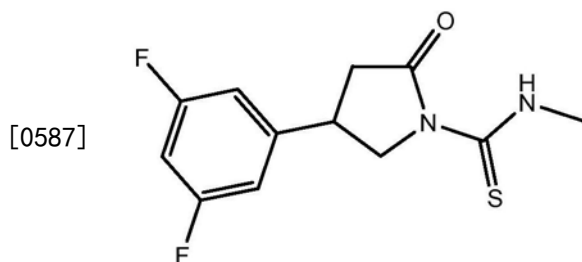
[0583] 于0–5℃下向(1R, 5S)-5-(3,5-二氟苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-2-酮(实施例60, 步骤2) (0.628g, 3mmol) 于无水四氢呋喃(15mL)中的溶液中逐份添加氢化钠(60%于矿物油中) (0.180g, 4.5mmol)。将混合物于室温下搅拌30min, 然后于–78℃下添加异硫氰酸甲酯(0.329g, 4.5mmol)。经3h使混合物达到室温, 然后小心地用氯化铵水溶液淬灭, 并用乙酸乙酯-石油醚(2:1)混合物萃取。将有机相经 MgSO_4 干燥并蒸发至干燥。将残余物与石油醚一起研磨, 然后过滤, 用石油醚洗涤, 并在真空下干燥。色谱(乙酸乙酯-石油醚; 1:4)得到白色粉末状(1S, 5R)-1-(3,5-二氟苯基)-N-甲基-4-氧代-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-硫代甲酰胺(0.036g, 4%产率)。

[0584] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : 10.37 (1H, br s), 7.18 (2H, m), 7.15 (1H, tt, $J=2.3, 9.3\text{Hz}$), 4.50 (1H, dd, $J=11.4, 1.7\text{Hz}$), 4.16 (1H, d, $J=11.3\text{Hz}$), 3.02 (3H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 2.76 (1H, ddd, $J=1.7, 3.5, 9.1\text{Hz}$), 1.68 (1H, dd, $J=9.1, 4.8\text{Hz}$), 1.43 (1H, dd, $J=4.8, 3.6\text{Hz}$)。

[0585] ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : 180.5, 174.4, 163.3, 163.2, 161.7, 161.6, 143.3, 143.3,

143.2, 111.0, 111.0, 110.9, 110.8, 102.9, 102.7, 102.6, 56.1, 32.1, 30.1, 26.8, 26.7, 26.7, 20.7。

[0586] 实施例42: 4-(3,5-二氟苯基)-N-甲基-2-氧代吡咯烷-1-硫代甲酰胺

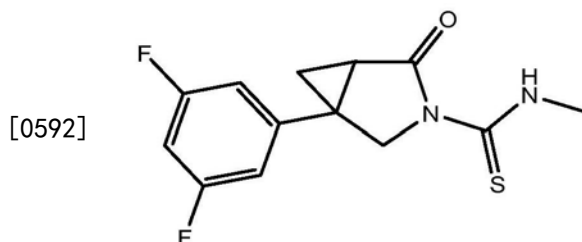


[0588] 通过如针对实施例41所述的类似程序将4-(3,5-二氟苯基)吡咯烷-2-酮(CAS编号1604786-89-1)转化成4-(3,5-二氟苯基)-N-甲基-2-氧代吡咯烷-1-硫代甲酰胺且产物分离为米色粉末。

[0589] ^1H NMR (DMSO- d_6): 10.51 (1H, br q, $J=4.5\text{Hz}$), 7.10-7.20 (3H, m), 4.54 (1H, dd, $J=10.7, 8.2\text{Hz}$), 3.85 (1H, dd, $J=10.8, 9.0\text{Hz}$), 3.68 (1H, quin, $J=9.0\text{Hz}$), 3.05 (3H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 2.95-3.05 (2H, m)。

[0590] ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 180.1, 174.7, 163.3, 163.3, 161.7, 161.6, 145.5, 145.4, 145.3, 110.8, 110.7, 110.6, 110.6, 102.7, 102.5, 102.4, 56.7, 40.3, 35.1, 32.2。

[0591] 实施例43: 1-(3,5-二氟苯基)-N-甲基-4-氧代-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-硫代甲酰胺

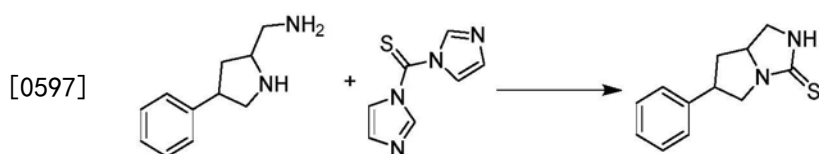


[0593] 通过如针对实施例41所述的类似程序将5-(3,5-二氟苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-2-酮转化成1-(3,5-二氟苯基)-N-甲基-4-氧代-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-硫代甲酰胺且产物分离为米色粉末。

[0594] ^1H NMR (DMSO- d_6): 10.37 (1H, q, $J=4.5\text{Hz}$), 7.18 (2H, m), 7.15 (1H, tt, $J=2.3, 9.3\text{Hz}$), 4.50 (1H, dd, $J=11.4, 1.7\text{Hz}$), 4.16 (1H, d, $J=11.3\text{Hz}$), 3.02 (3H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 2.76 (1H, ddd, $J=1.7, 3.5, 9.1\text{Hz}$), 1.68 (1H, dd, $J=9.1, 4.8\text{Hz}$), 1.43 (1H, dd, $J=4.8, 3.6\text{Hz}$)。

[0595] ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 180.5, 174.4, 163.3, 163.2, 161.7, 161.6, 143.3, 143.3, 143.2, 111.0, 111.0, 110.9, 110.8, 102.9, 102.7, 102.5, 56.1, 32.1, 30.1, 26.7, 26.7, 20.7。

[0596] 实施例44: 6-苯基四氢-1H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮



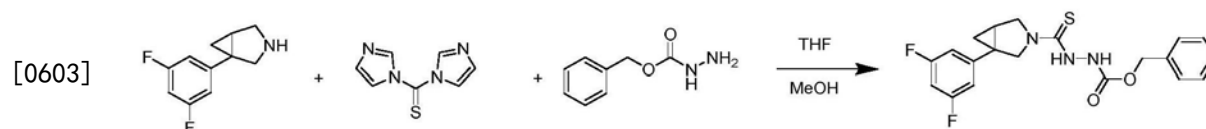
[0598] 于室温下向(4-苯基吡咯烷-2-基)甲胺(CAS编号82256-70-0)(0.150g, 0.851mmol)于二氯甲烷(2mL)中的溶液中滴加1,1'-硫代羰基二咪唑(0.159g, 0.894mmol)于二氯甲烷(2mL)中的溶液。将由此获得的橙色溶液于室温下搅拌1h,用二氯甲烷稀释,然后用水洗涤。将有机层经MgSO₄干燥并在真空中蒸发,以产生橙色油状粗产物。色谱(二氯甲烷-甲醇),之后研磨(石油醚-乙酸乙酯),得到米色固体状6-苯基四氢-1H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮(0.076g, 41%产率)。

[0599] ¹H NMR(DMSO-d₆): 8.61(1H, s), 7.31(2H, t, J=7.5Hz), 7.25(2H, d, J=8.6Hz), 7.22(1H, t m, J=7.2Hz), 4.17(1H, m, J=10.1, 4.5Hz), 3.74(1H, dd, J=7.3, 10.3Hz), 3.67(1H, t, J=9.8Hz), 3.60(1H, t, J=9.3Hz), 3.55(1H, m), 3.44(1H, dd, J=3.7, 10.4Hz), 2.26(1H, m), 1.50(1H, q, J=11.3Hz)。

[0600] ¹³C NMR(DMSO-d₆): 186.3, 142.6, 128.6, 127.1, 126.5, 63.1, 54.2, 46.2, 45, 39.2。

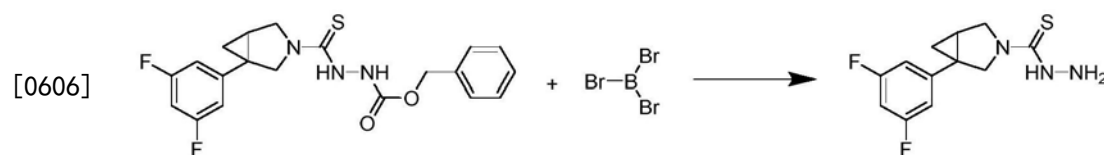
[0601] 实施例45: 1-(3,5-二氟苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-硫代甲酰肼

[0602] 步骤1: N-(3-苯基吡咯烷-1-羰硫基)苯甲酰胺



[0604] 于室温下向1,1'-硫代羰基二咪唑(201mg, 1.127mmol)于无水四氢呋喃(2.6mL)中的溶液中滴加1-(3,5-二氟苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷(Feng Xu等: Org. Lett. 8(17), 3885-3888, 2006)(200mg, 1.025mmol)于无水四氢呋喃(2.6mL)中的溶液。将反应于室温下搅拌1h,然后于55℃下加热2h。立刻蒸除溶剂并将所得黄色油溶解于甲醇(2.5mL)中,之后一次性添加肼甲酸苄基酯(341mg, 2.049mmol)。将反应于回流温度下加热24h,然后蒸除溶剂并将残余物溶解于二氯甲烷中,用水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并蒸发至干燥。通过色谱(二氯甲烷-甲醇)纯化由此获得的黄色油,以产生黄色油状2-(1-(3,5-二氟苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-羰硫基)肼甲酸苄基酯(0.27g, 0.67mmol, 65%产率)。

[0605] 步骤2: N-(3-苯基吡咯烷-1-羰硫基)苯甲酰胺



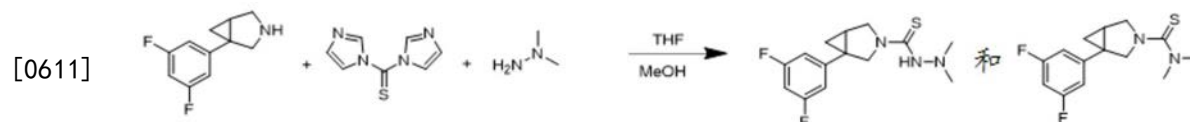
[0607] 于-78℃下在氮下向2-(1-(3,5-二氟苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-羰硫基)肼甲酸苄基酯(270mg, 0.67mmol)于二氯甲烷(5mL)中的搅拌溶液中滴加三溴化硼(0.19mL, 2.008mmol)。将溶液在冷却下搅拌5min,然后自然升温到室温并搅拌1.5h。然后将混合物再次冷却到0-5℃,之后用水淬灭。然后将所得乳液用30%2-丙醇于二氯甲烷中的混合物萃取,将有机相用水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并蒸发至干燥。通过色谱(二氯甲烷-甲醇)纯化由此获得的黄色油,从2-丙醇重结晶,得到粉色固体状1-(3,5-二氟苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-硫代甲酰肼(0.015g, 8%产率)。

[0608] ¹H NMR(DMSO-d₆): 8.80(1H, s), 7.08(1H, tt, J=9.4, 2.4Hz), 6.95(2H, m), 4.64(2H, br s), 4.17(1H, br d, J=10.9Hz), 3.89(1H, br d, J=11.0Hz), 3.68(1H, d, J=10.9Hz), 3.59(1H, br dd, J=10.9, 4.2Hz), 2.18(1H, dt, J=8.3, 4.2Hz), 1.19(1H, dd, J=

8.0, 5.1 Hz), 0.77 (1H, t, J=4.8 Hz)。

[0609] ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 180.7, 163.4, 163.3, 161.8, 161.7, 146, 145.9, 145.8, 109.7, 109.7, 109.6, 109.5, 101.8, 101.7, 101.5, 54.4, 51.7, 30.4, 24.6, 20.3。

[0610] 实施例46: 1-(3,5-二氟苯基)-N,N-二甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-硫代甲酰胺

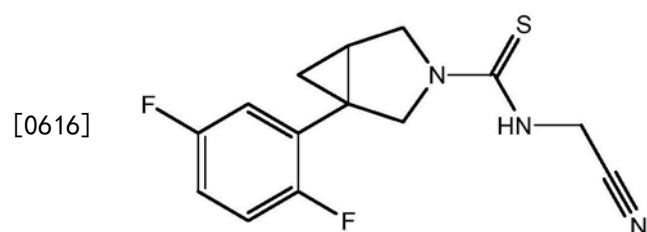


[0612] 于室温下向1,1'-硫代羰基二咪唑(201mg, 1.127mmol)于无水四氢呋喃(2.6mL)中的溶液中滴加1-(3,5-二氟苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷(Feng Xu等:Org.Lett.8(17), 3885-3888, 2006)(200mg, 1.025mmol)于无水四氢呋喃(2.6mL)中的溶液。将溶液于室温下搅拌1h, 然后于55℃下加热2h。在真空下蒸除溶剂并将油状残余物溶解于甲醇(4.1mL)中, 之后添加1,1-二甲基肼(0.13mL 1.690mmol)。然后将混合物加热回流并搅拌24h, 然后冷却到室温, 其后蒸除溶剂。将黄色油状残余物溶解于二氯甲烷中, 用水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并蒸发至干燥。色谱(石油醚-乙酸乙酯)得到浅黄色油状1-(3,5-二氟苯基)-N,N-二甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-硫代甲酰胺(0.124g, 26%产率)。

[0613] ^1H NMR (CDCl_3): 6.70 (2H, m), 6.67 (1H, tt, J=2.3, 8.9 Hz), 4.59 (1H, d, J=11.0 Hz), 4.16 (1H, d, J=11.0 Hz), 3.72 (1H, dd, J=3.6, 10.9 Hz), 3.71 (1H, dd, J=1.2, 10.9 Hz), 3.13 (6H, m), 1.84 (1H, m), 1.07 (1H, m), 0.98 (1H, m)。

[0614] ^{13}C NMR (CDCl_3): 191.7, 163.9, 163.8, 162.3, 162.2, 144.8, 109.7, 109.7, 109.6, 109.6, 102.1, 101.9, 101.7, 57.2, 54.4, 43.2, 30.0, 24.3, 17.4。

[0615] 实施例47: N-(氰基甲基)-1-(2,5-二氟苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-硫代甲酰胺



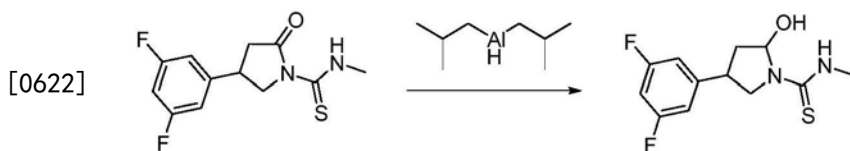
[0617] 通过如针对实施例30所述的类似程序将1-(2,5-二氟苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷(Feng Xu等:Org.Lett.8(17), 3885-3888, 2006)转化成N-(氰基甲基)-1-(2,5-二氟苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-硫代甲酰胺且产物分离为红褐色固体。

[0618] ^1H NMR (DMSO- d_6): 7.99 (1H, br s), 7.25 (2H, m), 7.17 (1H, m), 4.45 (2H, br d, J=5.1 Hz), 3.44-4.40 (4H, br m), 2.19 (1H, br s), 1.16 (1H, m), 0.80 (1H, m)。

[0619] ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 179.7, 158.8, 158.7, 157.2, 157.1, 129.1, 129.1, 129.0, 129.0, 129.0, 129.0, 117.6, 117.1, 117.0, 117.0, 116.9, 116.8, 116.8, 115.5, 115.5, 115.4, 115.3, 58.3, 54.5, 53.6, 49.9, 33.2, 28.1, 26.4, 23, 21.6, 17.8。

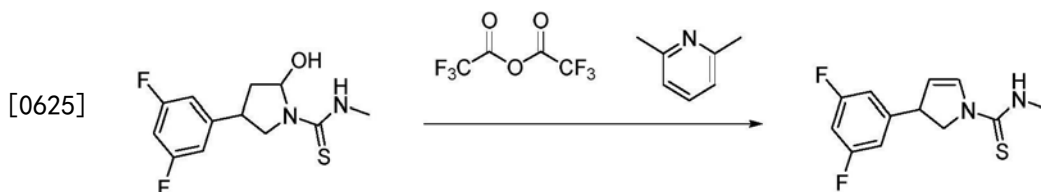
[0620] 实施例48: 3-(3,5-二氟苯基)-N-甲基-2,3-二氢-1H-吡咯-1-硫代甲酰胺

[0621] 步骤1: 4-(3,5-二氟苯基)-2-羟基-N-甲基吡咯烷-1-硫代甲酰胺



[0623] 于0-5℃下向4-(3,5-二氟苯基)-N-甲基-2-氧代吡咯烷-1-硫代甲酰胺(实施例42)(0.270g,1mmol)于无水甲苯(5mL)中的溶液中滴加甲苯中的1M二异丁基氢化铝(2.70mL,2.70mmol)并将反应在冷却下搅拌1h。立刻将混合物用冰水淬灭,在冷却下搅拌1h,用乙酸乙酯(20mL)稀释,然后通过硅藻土塞过滤。将有机相经MgSO₄干燥并蒸发至干燥。通过色谱(石油醚-乙酸乙酯)纯化,得到白色粉末状4-(3,5-二氟苯基)-2-羟基-N-甲基吡咯烷-1-硫代甲酰胺(0.14g,51%产率)。

[0624] 步骤2:3-(3,5-二氟苯基)-N-甲基-2,3-二氢-1H-吡咯-1-硫代甲酰胺



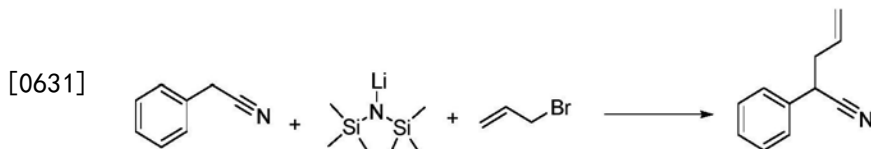
[0626] 向4-(3,5-二氟苯基)-2-羟基-N-甲基吡咯烷-1-硫代甲酰胺(0.2g,0.734mmol)于无水甲苯(5mL)中的溶液中添加2,6-二甲基吡啶(0.428mL,3.67mmol),之后于-10℃下在氮下添加2,2,2-三氟乙酸酐(0.23mL,1.76mmol)。将反应升温到室温并搅拌20h。立刻将混合物用水(10mL)淬灭并搅拌30min。将有机相蒸发至干燥,然后将残余物溶解于乙醇(15mL)中并于室温下用5M氢氧化钠(0.3mL,1.469mmol)处理1h。立刻将混合物蒸发至干燥并将残余物分配在二氯甲烷与水之间。将有机相经MgSO₄干燥,在真空下蒸发至干燥并进行色谱处理(石油醚-乙酸乙酯),以产生白色粉末状3-(3,5-二氟苯基)-N-甲基-2,3-二氢-1H-吡咯-1-硫代甲酰胺(0.063g,33%产率)。

[0627] ¹H NMR(DMSO-d₆):7.80(1H,br s),7.41(1H,br d,J=2.3Hz),7.11(1H,m),6.93(2H,m),5.37(1H,dd,J=4.1,2.6Hz),4.37(1H,m),4.23(1H,t,J=11.2Hz),3.70(1H,dd,J=11.6,5.7Hz),2.91(3H,d,J=4.3Hz)。

[0628] ¹³C NMR(DMSO-d₆):176.6,163.5,163.4,161.8,161.8,148.5,148.4,148.3,133.4,112.2,110.4,110.2,102.6,102.4,102.2,55.9,46.6,31.9。

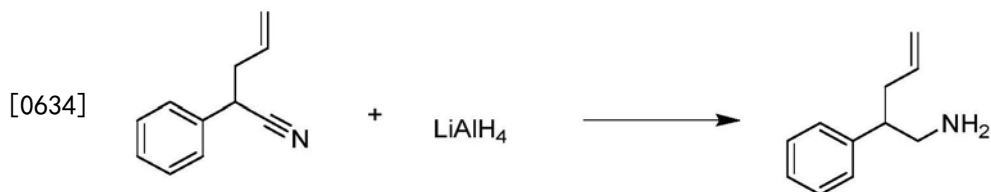
[0629] 实施例49:6-苯基-6,7-二氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3(5H)-硫酮

[0630] 步骤1:2-苯基戊-4-烯腈



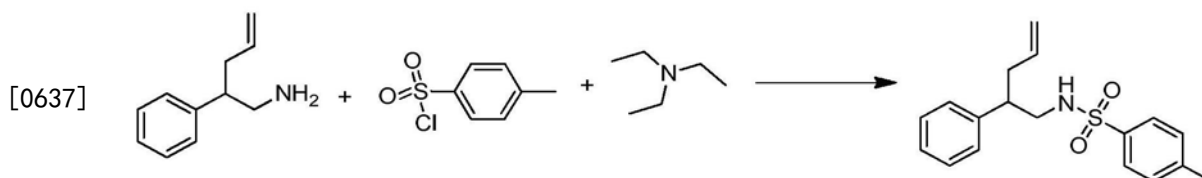
[0632] 于-78℃下向2-苯基乙腈(3.15mL,27.3mmol)于四氢呋喃(136mL)中的搅拌溶液中滴加六甲基二硅氮烷锂(30mL,30.0mmol)。将所得黄色溶液在冷却下搅拌30min,其后滴加3-溴丙-1-烯(2.3mL,27.2mmol)并将混合物于室温下搅拌。然后在真空下去除溶剂并通过色谱(石油醚-乙酸乙酯;1:0,9:1,然后6:1)纯化产物且分离为黄色油。(产率:2.62g,63%)。

[0633] 步骤2: 2-苯基戊-4-烯-1-胺



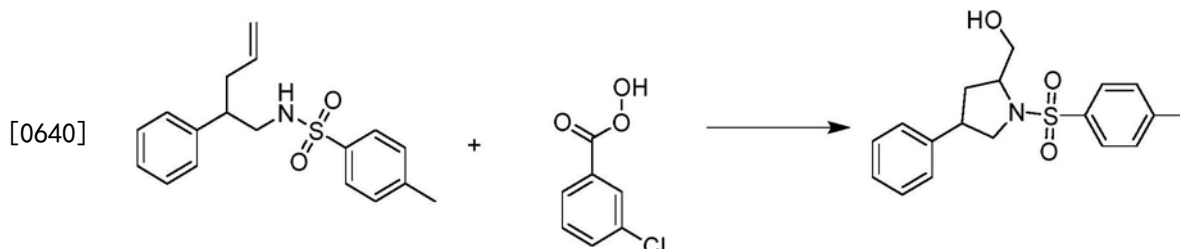
[0635] 于0℃下向2-苯基戊-4-烯腈(2.82g, 17.94mmol)于无水四氢呋喃(60mL)中的搅拌溶液中逐份添加氢化铝锂(1.362g, 35.9mmol)。将由此获得的粉色悬浮液于室温下搅拌5min, 然后于60℃下搅拌过夜。立刻添加水(1.5mL), 之后于0℃下缓慢添加50%氢氧化钠(1.5mL)和水(3mL)的混合物。将有机层用二氯甲烷-2-丙醇(7:3)混合物稀释, 经MgSO₄干燥并通过硅藻土塞过滤。将滤液在真空下蒸发至干燥, 以产生澄清油。通过色谱(二氯甲烷-甲醇)纯化产物且分离为深黄色油。(产率: 1.13g, 39%)。

[0636] 步骤3: 4-甲基-N-(2-苯基戊-4-烯-1-基)苯磺酰胺



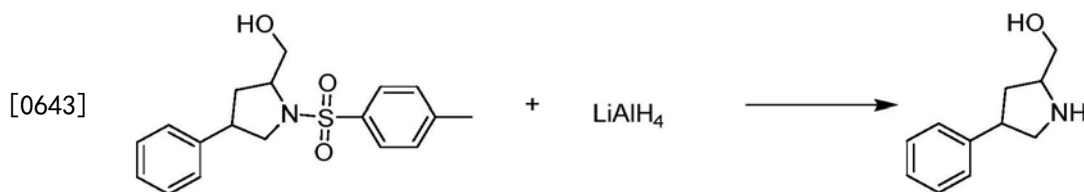
[0638] 于室温下向2-苯基戊-4-烯-1-胺(1.13g, 7.01mmol)和三乙胺(1.074mL, 7.71mmol)于二氯甲烷(35mL)中的搅拌溶液中逐份添加甲苯磺酰氯(1.336g, 7.01mmol)。将所得黄色溶液于室温下搅拌过夜。然后将反应混合物用二氯甲烷稀释并用水淬灭。分离有机层, 经MgSO₄干燥并在真空下蒸发至干燥, 以产生黄色油。通过色谱(石油醚-乙酸乙酯1:0, 9:1, 6:1, 然后4:1)纯化产物且分离为黄色油。(产率: 1.03g, 44%)。

[0639] 步骤4: (4-苯基-1-甲苯磺酰基吡咯烷-2-基)甲醇



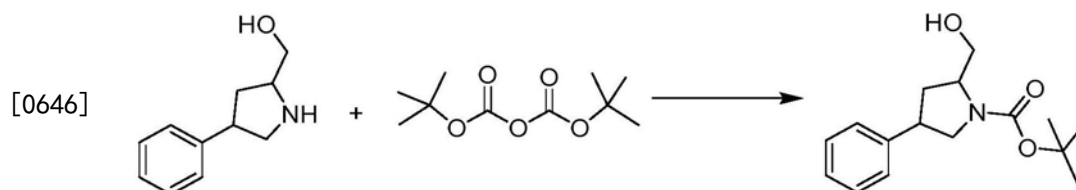
[0641] 于0℃下向4-甲基-N-(2-苯基戊-4-烯基)苯磺酰胺(1.03g, 3.27mmol)于二氯甲烷(16mL)中的搅拌溶液中逐份添加3-氯苯甲过氧酸(0.676g, 3.92mmol)。将反应混合物升温到室温并搅拌2天。立刻添加水, 将有机层用二氯甲烷稀释, 分离, 经MgSO₄干燥并在减压下蒸发至干燥。通过色谱(石油醚-乙酸乙酯; 1:1)纯化产物且分离为澄清油。(产率: 0.215g, 20%)。

[0642] 步骤5: (4-苯基吡咯烷-2-基)甲醇



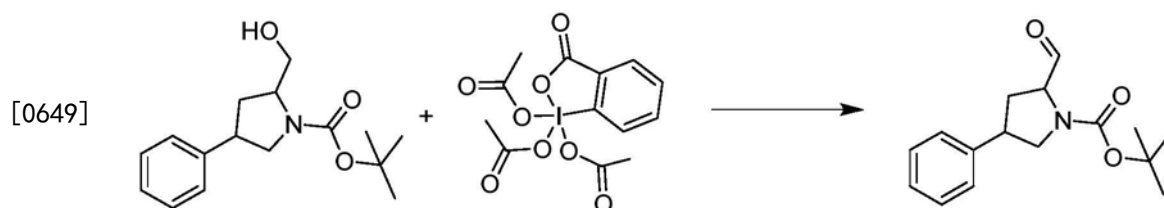
[0644] 于0℃下在氮下向(4-苯基-1-甲磺酰基吡咯烷-2-基)甲醇(0.487g, 1.469mmol)于无水四氢呋喃(7mL)中的搅拌溶液中逐份添加氢化锂铝(0.223g, 5.88mmol)。将由此获得的灰色悬浮液于室温下搅拌过夜, 其后将反应用水(0.3mL)淬灭, 之后滴加50%NaOH(0.3mL)和水(0.6mL)的混合物。然后将混合物经MgSO₄干燥并通过硅藻土塞过滤。将滤液在真空下蒸发至干燥, 以在与乙酸乙酯一起研磨后产生半固体。将固体悬浮于乙酸乙酯中, 过滤出并将滤液蒸发至干燥以留下澄清油。(产率: 0.318g, 122% (中间体在下一步骤之前未经纯化))。

[0645] 步骤6: 2-(羟基甲基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯



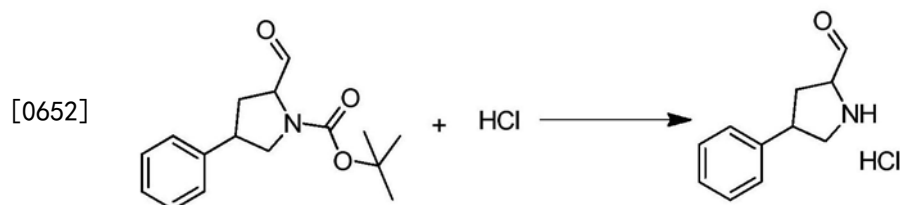
[0647] 于0℃下向(4-苯基吡咯烷-2-基)甲醇(0.260g, 1.467mmol)于乙醇(3mL)中的搅拌溶液中添加二碳酸二叔丁基酯(0.352g, 1.614mmol)。将所得黄色溶液于室温下搅拌过夜。然后将溶剂在真空下蒸发至干燥并通过色谱(石油醚-乙酸乙酯(1:0, 3:1, 2:1, 然后1:1))分离由此获得的混合物。产物分离为澄清油。(产率: 0.298g, 73%)。

[0648] 步骤7: 2-甲酰基-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯



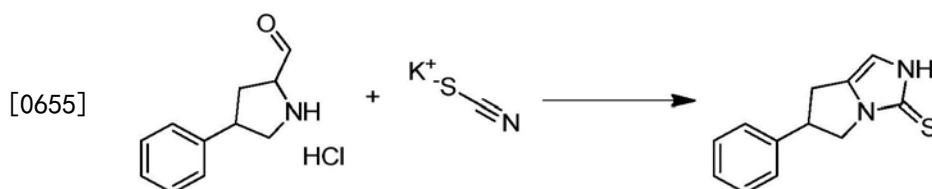
[0650] 于室温下向2-(羟基甲基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(0.290g, 1.046mmol)于二氯甲烷(13mL)中的搅拌溶液中一次性添加戴斯-马丁过碘烷(三乙酸3-氧代-1 λ^5 -苯并[d][1,2]碘氧杂戊环-1,1,1(3H)-三基酯)(0.443g, 1.046mmol), 然后将反应搅拌3h。立刻蒸除溶剂并将所得残余物与甲苯共沸。通过色谱(石油醚-乙酸乙酯; 1:0, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1)纯化产物且分离为澄清油。(产率: 0.234g, 81%)。

[0651] 步骤8: 4-苯基吡咯烷-2-甲醛盐酸盐



[0653] 于室温下将HCl(3.34mL, 6.68mmol)于二乙醚中的2M溶液添加到2-甲酰基-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(0.230g, 0.835mmol)并将由此获得的黄色混合物于室温下搅拌3h。然后在真空下蒸除溶剂以留下黄色油。(产率: 0.177g, 100%)。

[0654] 步骤9: 6-苯基-6,7-二氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3(5H)-硫酮

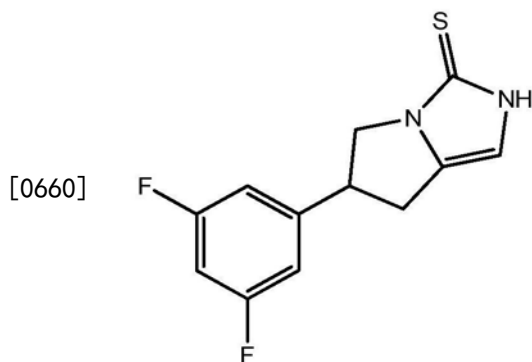


[0656] 向4-苯基吡咯烷-2-甲醛盐酸盐(0.177g,0.836mmol)于二甲基甲酰胺(3.5mL)中的搅拌溶液中添加硫氰酸钾(0.163g,1.672mmol)并将由此获得的黄色溶液于100℃下搅拌1h又45min,以产生褐色溶液。将反应混合物冷却到室温,然后分别用水(3mL)和二乙醚稀释。将水层用乙酸乙酯萃取(3次)并将合并的有机层用水洗涤(两次),经MgSO₄干燥并在真空下蒸发至干燥,以产生褐色固体。从异丙醇重结晶,得到米色固体。(产率:24mg,12%)。

[0657] ¹H NMR (DMSO-d₆): 11.78 (1H, br s), 7.15-7.45 (5H, m), 6.63 (1H, s), 4.17 (1H, dd, J=11.2, 8.1Hz), 4.08 (1H, quin, J=8.1Hz), 3.67 (1H, dd, J=11.2, 8.1Hz), 3.24 (1H, ddd, J=15.0, 7.9, 0.7Hz), 2.86 (1H, ddd, J=15.4, 8.5, 1.5Hz)。

[0658] ¹³C NMR (DMSO-d₆): 155.9, 141.3, 132.7, 128.7, 127.2, 127.0, 106.7, 50.4, 47.0, 31.2。

[0659] 实施例50: 6-(3,5-二氟苯基)-6,7-二氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3(5H)-硫酮



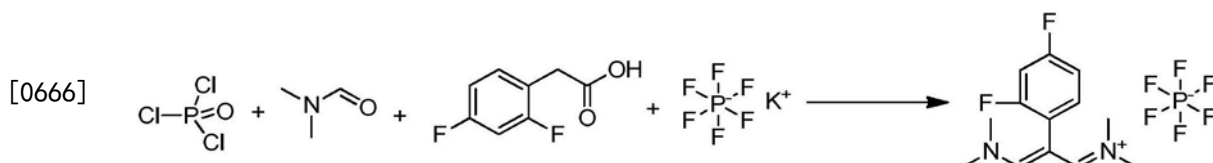
[0661] 通过如针对实施例49所述的类似程序将2-(3,5-二氟苯基)乙腈转化成6-(3,5-二氟苯基)-6,7-二氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3(5H)-硫酮且产物分离为深米色固体。

[0662] ¹H NMR (DMSO-d₆): 11.81 (1H, br s), 7.11-7.18 (3H, m), 6.64 (1H, m), 4.19 (1H, dd, J=11.2, 7.9Hz), 4.12 (1H, quin, J=8.3Hz), 3.70 (1H, dd, J=11.2, 8.5Hz), 3.23 (1H, ddd, J=15.3, 7.9, 0.9Hz), 2.90 (1H, ddd, J=15.3, 8.9, 1.6Hz)。

[0663] ¹³C NMR (DMSO-d₆): 163.3, 163.2, 161.7, 161.6, 156.0, 145.5, 145.4, 145.4, 132.3, 110.8, 110.8, 110.7, 110.7, 106.8, 102.7, 102.5, 102.3, 49.9, 46.6, 30.8。

[0664] 实施例51: 6-(2,4-二氟苯基)-6,7-二氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3(5H)-硫酮

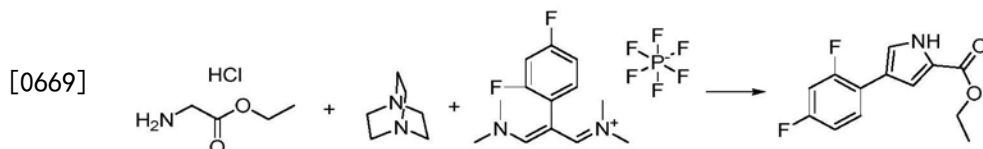
[0665] 步骤1: (E)-N-(2-(2,4-二氟苯基)-3-(二甲基氨基)亚烯丙基)-N-甲基六氟磷酸甲铵(V)



[0667] 于0℃下向N,N-二甲基甲酰胺(8.32mL,107mmol)中滴加三氯化磷酰(8.12mL,87mmol),以产澄清生粘性溶液。将混合物升温到室温并搅拌1h,之后添加2-(2,4-二氟苯

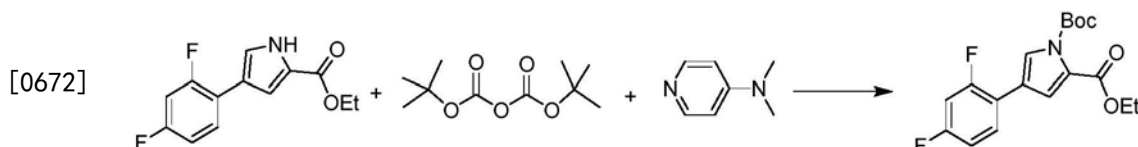
基) 乙酸 (5g, 29.0mmol) 于N,N-二甲基甲酰胺 (15mL) 中的溶液。将所得黄色溶液于70℃下搅拌过夜。将由此获得的褐色反应混合物冷却到室温并缓慢倾倒入冰水 (60mL) 和六氟磷酸钾 (V) (8.02g, 43.6mmol) 于水 (20mL) 中的溶液的混合物中。过滤出所得黄色沉淀, 用冷水洗涤并在真空下干燥。(产率: 10g, 85%)。

[0668] 步骤2: 4-(2,4-二氟苯基)-1H-吡咯-2-甲酸乙酯



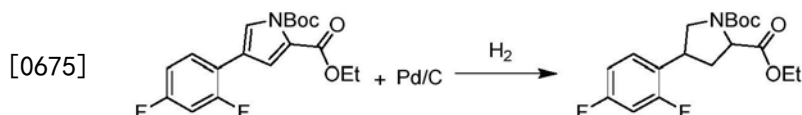
[0670] 于室温下向2-氨基乙酸乙酯盐酸盐 (5.45g, 39.0mmol) 和 (E)-N-(2-(2,4-二氟苯基)-3-(二甲基氨基)亚烯丙基)-N-甲基六氟磷酸甲铵 (V) (10g, 26.0mmol) 于N,N-二甲基甲酰胺 (240mL) 中的搅拌溶液中添加1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷 (7.30g, 65.1mmol) 并将由此获得的黄色悬浮液于100℃下搅拌过夜。然后将混合物倾倒入冰水 (约400mL) 上并于室温下搅拌1h。过滤出所得沉淀, 用水洗涤, 以产生褐色固体状产物。(产率: 4.5g, 65%)。

[0671] 步骤3: 4-(2,4-二氟苯基)-1H-吡咯-1,2-二甲酸1-叔丁基酯2-乙基酯



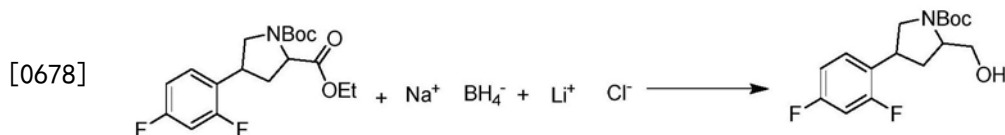
[0673] 于室温下向4-(2,4-二氟苯基)-1H-吡咯-2-甲酸乙酯 (4.5g, 17.91mmol) 和二碳酸二叔丁基酯 (4.30g, 19.70mmol) 于乙腈 (90mL) 中的搅拌溶液中添加N,N-二甲基吡啶-4-胺 (0.219g, 1.791mmol)。将所得澄清溶液于室温下搅拌过夜。立刻将反应混合物用水淬灭, 将有机层用二氯甲烷稀释, 分离, 经MgSO₄干燥并在真空下蒸发至干燥, 以产生褐色油。通过色谱 (石油醚-乙酸乙酯; 1:0, 8:1, 然后6:1) 纯化产物且分离为黄色油。(产率: 5.46g, 82%)。

[0674] 步骤4: 4-(2,4-二氟苯基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁基酯2-乙基酯



[0676] 于室温下在氮下将4-(2,4-二氟苯基)-1H-吡咯-1,2-二甲酸1-叔丁基酯2-乙基酯 (4.5g, 12.81mmol) 于乙醇 (128mL) 中的溶液添加到10%碳载钯 (0.341g, 0.320mmol)。将混合物于60℃下在10巴氢下搅拌3h。立刻将混合物冷却到室温, 用氩气吹扫, 通过硅藻土塞过滤并用二氯甲烷洗涤。将滤液在真空下蒸发至干燥, 以产生澄清油。(产率: 5.38g, 93%)。

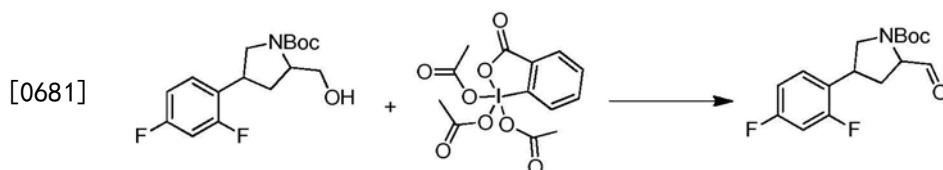
[0677] 步骤5: (3-(2,4-二氟苯基)吡咯烷-2-基) 甲醇



[0679] 于0℃下向4-(2,4-二氟苯基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁基酯2-乙基酯 (5.38g, 15.14mmol) 和氯化锂 (2.246g, 53.0mmol) 于甲醇 (38mL) 和四氢呋喃 (38mL) 的混合物中的搅拌溶液中添加硼氢化钠 (2.005g, 53.0mmol)。将由此获得的白色悬浮液于室温下搅拌过夜。立刻添加第二批氯化锂 (1g) 和硼氢化钠 (1g) 并将混合物再搅拌48h。然后添加水, 其后将有

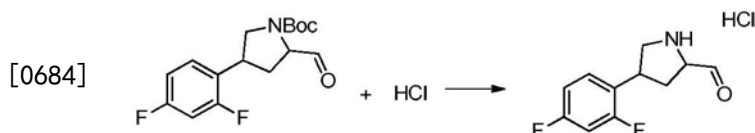
机层用二氯甲烷稀释,分离,经MgSO₄干燥并在真空下蒸发至干燥。通过色谱(石油醚-乙酸乙酯)纯化产物,然后分离为黄色油。(产率:1.96g,41%)。

[0680] 步骤6:4-(2,4-二氟苯基)-2-甲酰基吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯



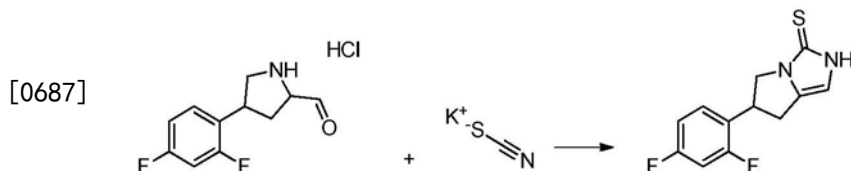
[0682] 于室温下向4-(2,4-二氟苯基)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(1.96g, 6.26mmol)于二氯甲烷(78mL)中的搅拌溶液中添加戴斯-马丁过碘烷(三乙酸3-氧代-1λ⁵-苯并[d][1,2]碘氧杂戊环-1,1,1(3H)-三基酯)(2.65g,6.26mmol)。将由此获得的淡粉色悬浮液于室温下搅拌4h。然后在真空下蒸除溶剂并通过色谱(石油醚-乙酸乙酯;1:0,8:1,6:1,4:1,然后2:1)纯化产物。产物分离为无色油。(产率:1.5g,90%)。

[0683] 步骤7:4-(2,4-二氟苯基)吡咯烷-2-甲醛盐酸盐



[0685] 于室温下向4-(2,4-二氟苯基)-2-甲酰基吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(1.5g, 4.82mmol)中添加HCl(19.27mL,38.5mmol)于二乙醚中的2M溶液并将黄色溶液于室温下搅拌4h。然后在真空下蒸除溶剂,以产生黄色油状产物。(产率:1.19g,100%)。

[0686] 步骤8:6-(2,4-二氟苯基)-6,7-二氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3(5H)-硫酮

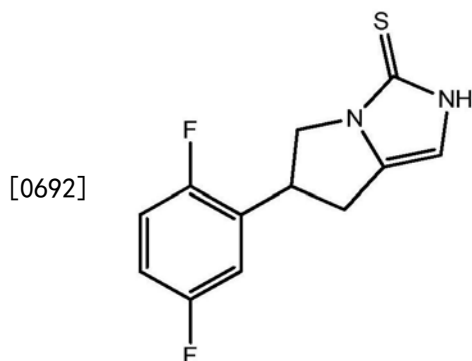


[0688] 于室温下向4-(2,4-二氟苯基)吡咯烷-2-甲醛盐酸盐(1.19g,4.80mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(24mL)中的搅拌溶液中添加硫氰酸钾(0.934g,9.61mmol),其后将所得褐色溶液于100℃下搅拌90min。立刻添加水并将有机层用含有几滴乙酸乙酯的二乙醚稀释。分离有机层并再次萃取水层。将合并的有机层用水洗涤(三次),经MgSO₄干燥并在真空下蒸发至干燥,以产生褐色半固体。从乙醇重结晶,得到米色固体状产物。(产率:0.08g,6%)。

[0689] ¹H NMR (DMSO-d₆): 11.83 (1H, br s), 7.45 (1H, td, J=8.7, 6.7Hz), 7.28 (1H, ddd, J=2.7, 9.4, 11.5Hz), 7.09 (1H, dt, J=2.6, 8.6Hz), 6.64 (1H, s), 4.24 (1H, quin, J=8.0Hz), 4.15 (1H, dd, J=11.1, 8.1Hz), 3.72 (1H, dd, J=11.3, 7.8Hz), 3.24 (1H, dd, J=8.2, 15.2Hz), 2.90 (1H, ddd, J=15.5, 8.3, 1.5Hz)。

[0690] ¹³C NMR (DMSO-d₆): 162.3, 162.2, 161.1, 161, 160.6, 160.5, 159.5, 159.4, 156, 132.2, 129.9, 129.8, 129.8, 129.8, 124.3, 124.3, 124.2, 124.2, 111.8, 111.8, 111.7, 111.7, 106.9, 104.3, 104.2, 104.0, 49.3, 40.1, 30.1。

[0691] 实施例52:6-(2,5-二氟苯基)-6,7-二氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3(5H)-硫酮



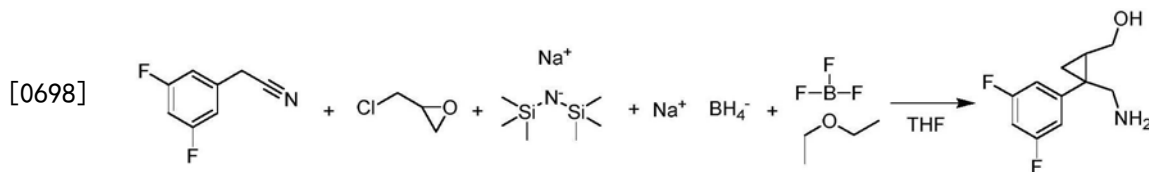
[0693] 通过如针对实施例51所述的类似程序将2-(2,5-二氟苯基)乙酸转化成6-(2,5-二氟苯基)-6,7-二氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3(5H)-硫酮且产物分离为米色固体。

[0694] ^1H NMR (DMSO- d_6): 11.83 (1H, br s), 7.30 (2H, m), 7.19 (1H, m), 6.65 (1H, s), 4.27 (1H, quin, $J=8.1\text{Hz}$), 4.16 (1H, dd, $J=11.2, 8.2\text{Hz}$), 3.75 (1H, dd, $J=8.1, 11.2\text{Hz}$), 3.24 (1H, dd, $J=15.5, 8.0\text{Hz}$), 2.94 (1H, br dd, $J=15.3, 8.4\text{Hz}$)。

[0695] ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 159, 157.5, 157.2, 156, 155.6, 132.1, 129.8, 129.7, 129.7, 129.6, 117.2, 117.1, 117.0, 117.0, 115.5, 115.5, 115.4, 115.4, 115.4, 115.3, 115.3, 115.2, 106.9, 49.1, 40.5, 29.9。

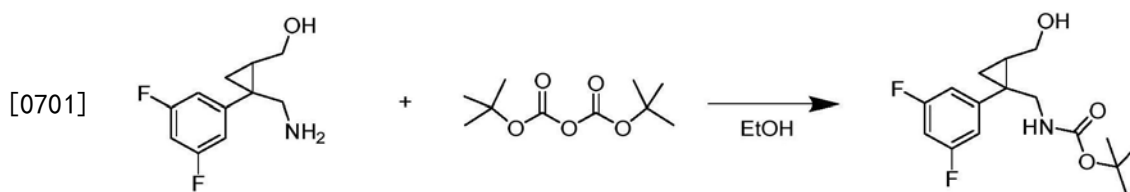
[0696] 实施例53: 5a-(3,5-二氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮

[0697] 步骤1: (2-(氨基甲基)-2-(3,5-二氟苯基)环丙基)甲醇



[0699] 于室温下在氮下向3,5-二氟苯基乙腈(3g, 19.59mmol)于无水四氢呋喃(30mL)中的搅拌溶液中添加2-(氯甲基)环氧乙烷(1.839mL, 23.51mmol),然后将反应冷却到0℃并于0-5℃下滴加于四氢呋喃中的2M双(三甲基硅基)胺化钠(17.14mL, 34.3mmol)。立刻将由此获得的红色混合物升温到室温并搅拌3h。将反应用无水四氢呋喃(30mL)稀释,冷却到0℃,其后添加硼氢化钠(2.96g, 78mmol),之后滴加三氟化硼合二乙醚(9.93mL, 78mmol)。将混合物升温到室温并搅拌过夜。将所得浅黄色悬浮液冷却到0℃并小心地用2M HCl(58.8mL, 118mmol)淬灭。然后蒸除四氢呋喃并用二乙醚洗涤水相。通过添加3M氢氧化钠将水相的pH设定为pH=10,然后用二氯甲烷萃取。将有机相经MgSO₄干燥,过滤并在真空下蒸发至干燥,以留下黄色油。(产率: 3.01g, 65%)。

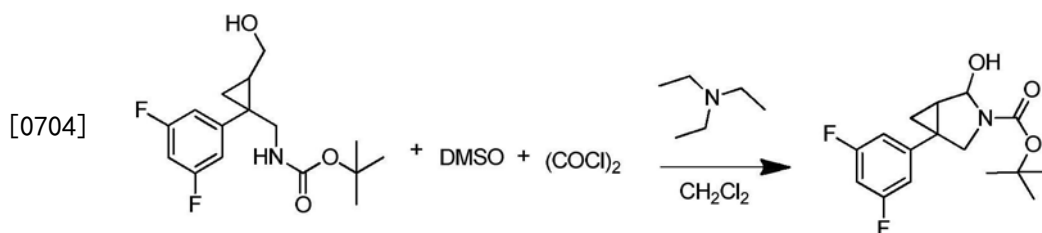
[0700] 步骤2: (1-(3,5-二氟苯基)-2-(羟基甲基)环丙基)甲基氨基甲酸叔丁基酯



[0702] 向(2-(氨基甲基)-2-(3,5-二氟苯基)环丙基)甲醇(3g, 14.07mmol)于乙醇(32mL)

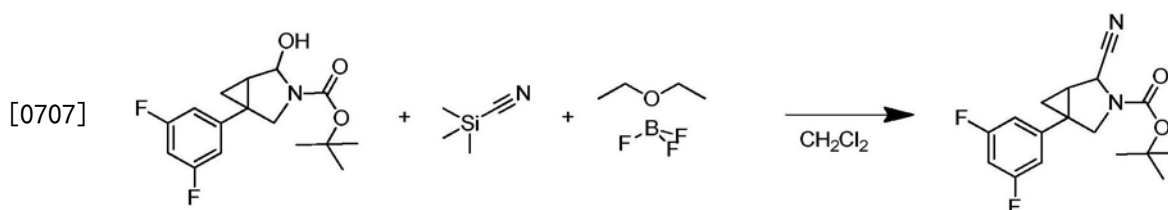
中的冰冷溶液中添加二碳酸二叔丁基酯(3.38g, 15.48mmol)。将溶液于室温下搅拌4h, 然后在真空下蒸除溶剂。通过色谱(二氯甲烷-甲醇)纯化所得黄色油。产物分离为浅黄色油。(产率: 3.9g, 88%)。

[0703] 步骤3: 1-(3,5-二氟苯基)-4-羟基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯



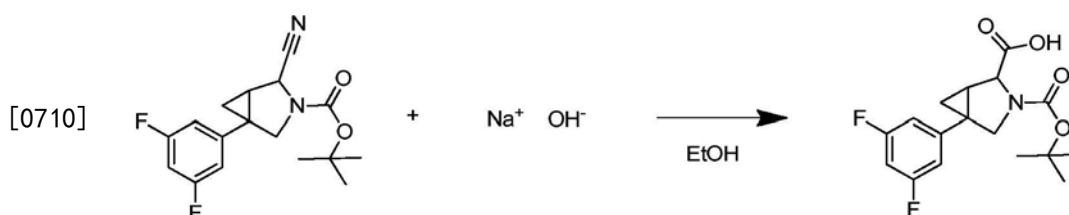
[0705] 于-78℃下向乙二酰氯(1.194mL, 13.69mmol)于无水二氯甲烷(33mL)中的搅拌溶液中滴加二甲亚砜(1.945mL, 27.4mmol)于无水二氯甲烷(6mL)中的溶液。将反应混合物在冷却下搅拌5min, 然后滴加(1-(3,5-二氟苯基)-2-(羟基甲基)环丙基)甲基氨基甲酸叔丁基酯(3.9g, 12.45mmol)于无水二氯甲烷(12mL)中的溶液。将混合物于-78℃下搅拌45min, 然后添加三乙胺(8.67mL, 62.2mmol)。将反应逐渐升温到室温并于室温下搅拌2h。立刻将混合物用水洗涤三次, 经MgSO₄干燥, 过滤并蒸发至干燥, 以产生黄色油。(产率: 3.96g, 82%)。

[0706] 步骤4: 4-氰基-1-(3,5-二氟苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯



[0708] 于室温下在氮下向1-(3,5-二氟苯基)-4-羟基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯(3.9g, 12.53mmol)于无水二氯甲烷(260mL)中的搅拌溶液中添加三甲基硅烷甲腈(4.46mL, 33.4mmol)。然后将溶液冷却到-78℃并滴加三氟化硼醚合物(4.62mL, 36.7mmol)。将反应混合物在冷却下搅拌4h, 然后添加饱和碳酸氢钠溶液并将混合物升温到室温。分离有机相并用二氯甲烷萃取水相。将合并的有机相经MgSO₄干燥, 过滤并蒸发至干燥, 以留下粉红色油。(产率: 3.88g, 77%)。

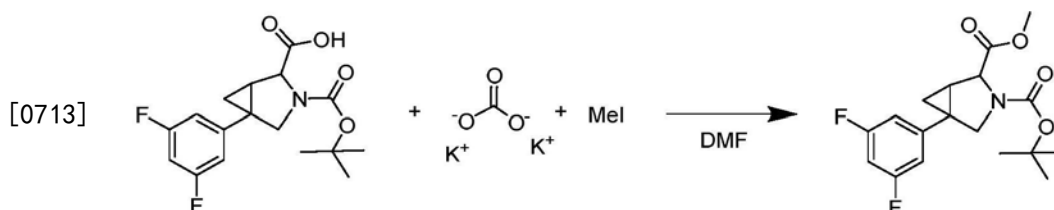
[0709] 步骤5: 3-(叔丁氧基羰基)-5-(3,5-二氟苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-2-甲酸



[0711] 于室温下向4-氰基-1-(3,5-二氟苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯(3.6g, 11.24mmol)于乙醇(36mL)中的搅拌溶液中添加3M氢氧化钠溶液(18.73mL, 56.2mmol)。将溶液于80℃下加热3h, 然后冷却到室温。立刻蒸除乙醇并将水相用2M HCl溶液酸化, 然后用乙酸乙酯萃取。将有机相经MgSO₄干燥, 过滤并蒸发至干燥, 以留下黄色固体。(产率: 2.95g, 66%)。

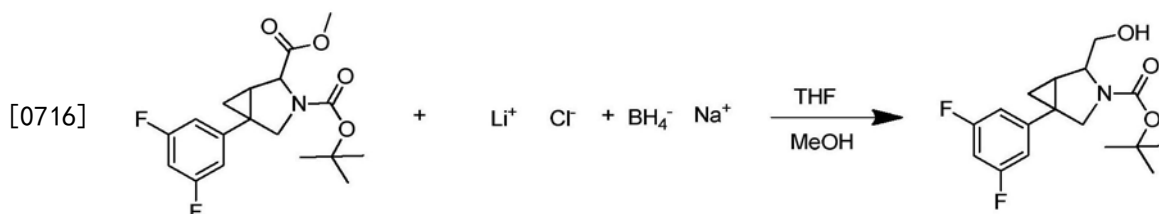
[0712] 步骤6: 5-(3,5-二氟苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-2,3-二甲酸叔丁基3-叔丁基

2-甲基酯



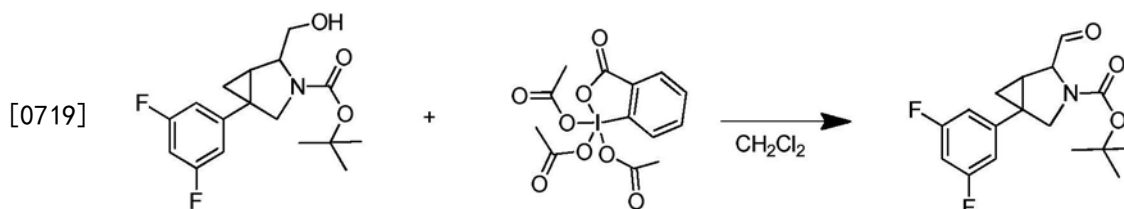
[0714] 向3-(叔丁氧基羰基)-5-(3,5-二氟苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-2-甲酸(1.8g, 5.30mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(18mL)中的搅拌溶液中添加碳酸钾(2.133g, 15.44mmol),之后添加碘甲烷(1.658mL, 26.5mmol)。将反应于室温下搅拌6h,然后添加水并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机相经MgSO₄干燥,过滤并蒸发至干燥。通过色谱(石油醚-乙酸乙酯)纯化由此获得的黄色油。产物分离为浅黄色油。(产率:1.36g, 69%)。

[0715] 步骤7:1-(3,5-二氟苯基)-4-(羟基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯



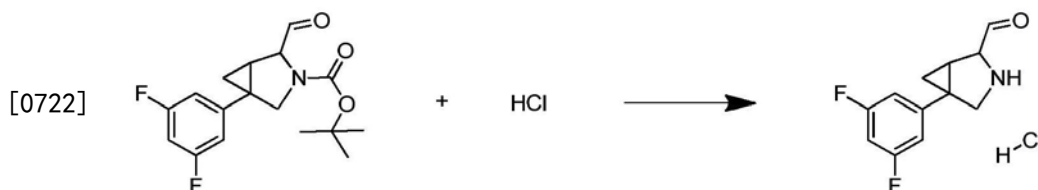
[0717] 于0℃下向5-(3,5-二氟苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-2,3-二甲酸3-叔丁基酯2-甲基酯(1.35g, 3.82mmol)于甲醇(10mL)和无水四氢呋喃(10mL)的混合物中的搅拌溶液中添加氯化锂(0.274mL, 13.37mmol),之后添加硼氢化钠(0.506g, 13.37mmol)。将所得白色悬浮液升温到室温并搅拌过夜。然后添加水并将混合物用二氯甲烷萃取。将有机相经MgSO₄干燥,过滤并蒸发至干燥,以留下浅黄色油状产物。(产率:1.23g, 94%)。

[0718] 步骤8:1-(3,5-二氟苯基)-4-甲酰基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯



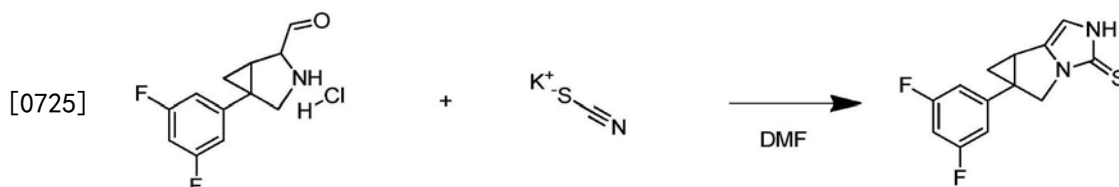
[0720] 于室温下向1-(3,5-二氟苯基)-4-(羟基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯(1.23g, 3.78mmol)于二氯甲烷(45mL)中的搅拌溶液中添加戴斯-马丁过碘烷(三乙酸3-氧代-1λ⁵-苯并[d][1,2]碘氧杂戊环-1,1,1(3H)-三基酯)(1.603g, 3.78mmol)并将反应搅拌24h。然后将混合物蒸发到小体积并通过色谱(石油醚-乙酸乙酯)分离。产物分离为浅黄色油。(产率:0.96g, 79%)。

[0721] 步骤9:5-(3,5-二氟苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-2-甲醛盐酸盐



[0723] 向1-(3,5-二氟苯基)-4-甲酰基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯(0.86g, 2.66mmol)中添加二乙醚中的2M HCl(10.64mL, 21.28mmol),以产生无色溶液。将溶液于室温下搅拌3h,其后蒸除溶剂并将残余物与甲苯共沸,以留下黄色油状产物。(产率:0.690g, 90%)。

[0724] 步骤10: 5a-(3,5-二氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮

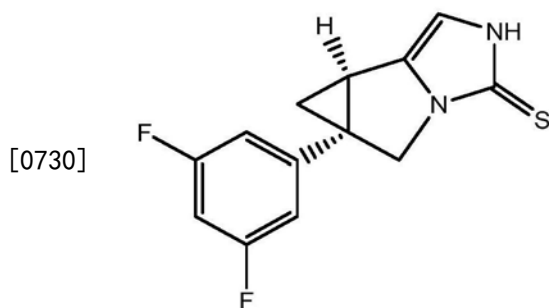


[0726] 于室温下向5-(3,5-二氟苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-2-甲醛盐酸盐(690mg, 2.66mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(13mL)中的搅拌溶液中添加硫氰酸钾(516mg, 5.31mmol)。然后将溶液于100℃下加热90min。立刻将混合物冷却到室温,添加水,然后用二乙醚萃取。将有机相用水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并蒸发至干燥,以留下褐色油。色谱(二氯甲烷-甲醇),之后从2-丙醇重结晶,得到米色固体状产物。(产率:0.068g, 8%)。

[0727] ¹H NMR (DMSO-d₆): 11.75 (1H, br s), 7.12 (3H, m), 6.67 (1H, s), 4.22 (1H, d, J=12.2Hz), 4.05 (1H, d, J=12.2Hz), 3.00 (1H, dd, J=8.3, 4.3Hz), 1.67 (1H, dd, J=8.4, 5.3Hz), 1.19 (1H, t, J=4.8Hz)。

[0728] ¹³C NMR (DMSO-d₆): 163.4, 163.3, 161.8, 161.7, 156.8, 144.8, 144.8, 144.7, 134.5, 110.1, 110.1, 110.0, 109.9, 105.9, 102.3, 102.1, 101.9, 50.6, 36.4, 25.3, 23.0。

[0729] 实施例54: (5aS, 6aR)-5a-(3,5-二氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮。

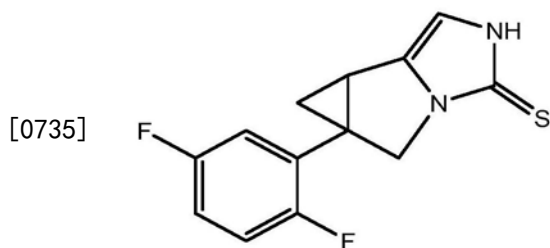


[0731] 通过如针对实施例53所述的类似程序将3,5-二氟苯基乙腈和(R)-2-(氯甲基)环氧乙烷转化成(5aS, 6aR)-5a-(3,5-二氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮且产物分离为米色固体。

[0732] ¹H NMR (DMSO-d₆): 11.75 (1H, br s), 7.12 (3H, m), 6.67 (1H, s), 4.22 (1H, d, J=12.2Hz), 4.05 (1H, d, J=12.2Hz), 3.00 (1H, dd, J=8.3, 4.3Hz), 1.67 (1H, dd, J=8.4, 5.3Hz), 1.19 (1H, t, J=4.8Hz)。

[0733] ¹³C NMR (DMSO-d₆): 163.4, 163.3, 161.8, 161.7, 156.8, 144.9, 144.8, 144.7, 134.5, 110.1, 110.1, 110, 109.9, 105.9, 102.3, 102.1, 101.9, 50.6, 36.4, 25.3, 23.0。

[0734] 实施例55: 5a-(2,5-二氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮

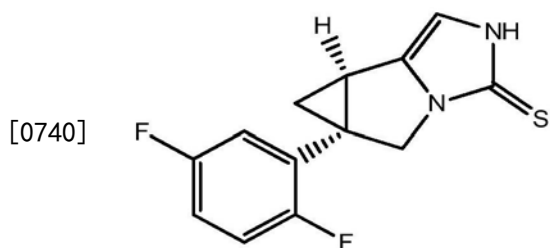


[0736] 通过如针对实施例53所述的类似程序将2,5-二氟苯基乙腈和2-(氯甲基)环氧乙烷转化成5a-(2,5-二氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮且产物分离为米色固体。

[0737] ^1H NMR (DMSO- d_6) : 11.77 (1H, br s), 7.30 (2H, m), 7.21 (1H, m), 6.69 (1H, s), 4.11 (1H, d, $J=12.4\text{Hz}$), 3.83 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 2.89 (1H, dd, $J=8.3, 4.2\text{Hz}$), 1.66 (1H, dd, $J=8.4, 5.3\text{Hz}$), 1.18 (1H, m)。

[0738] ^{13}C NMR (DMSO- d_6) : 158.8, 158.7, 157.2, 157.1, 156.6, 134.5, 128.6, 128.6, 128.5, 128.4, 117.2, 117.1, 117.0, 117.0, 117.0, 116.8, 116.8, 115.9, 115.9, 115.8, 115.7, 106.2, 51.4, 51.4, 32.7, 22.3, 21.0。

[0739] 实施例56: (5aS,6aR)-5a-(2,5-二氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮

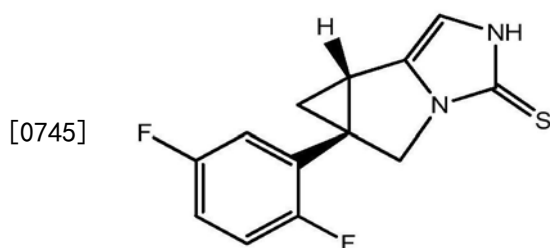


[0741] 通过如针对实施例53所述的类似程序将2,5-二氟苯基乙腈和(R)-2-(氯甲基)环氧乙烷转化成(5aS,6aR)-5a-(2,5-二氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮且产物分离为米色固体。

[0742] ^1H NMR (DMSO- d_6) : 11.77 (1H, br s), 7.30 (2H, m), 7.21 (1H, m), 6.69 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 4.11 (1H, d, $J=12.4\text{Hz}$), 3.83 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 2.89 (1H, dd, $J=8.3, 4.2\text{Hz}$), 1.66 (1H, dd, $J=8.4, 5.3\text{Hz}$), 1.18 (1H, m)。

[0743] ^{13}C NMR (DMSO- d_6) : 158.8, 158.7, 157.2, 157.2, 157.1, 157.1, 156.7, 134.5, 128.6, 128.5, 128.5, 128.4, 117.2, 117.1, 117.0, 117.0, 116.9, 116.8, 116.8, 115.9, 115.9, 115.8, 115.7, 106.1。

[0744] 实施例57: (5aR,6aS)-5a-(2,5-二氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮



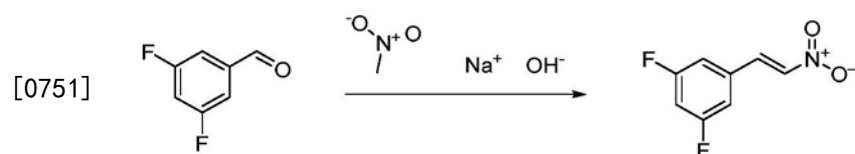
[0746] 通过如针对实施例53所述的类似程序将2,5-二氟苯基乙腈和(S)-2-(氯甲基)环氧乙烷转化成(5aR,6aS)-5a-(2,5-二氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮且产物分离为米色固体。

[0747] ^1H NMR (DMSO- d_6): 11.77 (1H, br s), 7.30 (2H, m), 7.21 (1H, m), 6.69 (1H, s), 4.11 (1H, d, $J=12.4\text{Hz}$), 3.83 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 2.89 (1H, dd, $J=8.3, 4.2\text{Hz}$), 1.66 (1H, dd, $J=8.4, 5.3\text{Hz}$), 1.18 (1H, m)。

[0748] ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 158.8, 158.7, 158.7, 157.2, 157.1, 156.6, 134.5, 128.6, 128.6, 128.5, 128.4, 117.2, 117.1, 117.0, 117.0, 117.0, 116.8, 116.8, 115.9, 115.9, 115.8, 115.7, 106.2, 51.4, 51.4, 32.7, 22.3, 21.0。

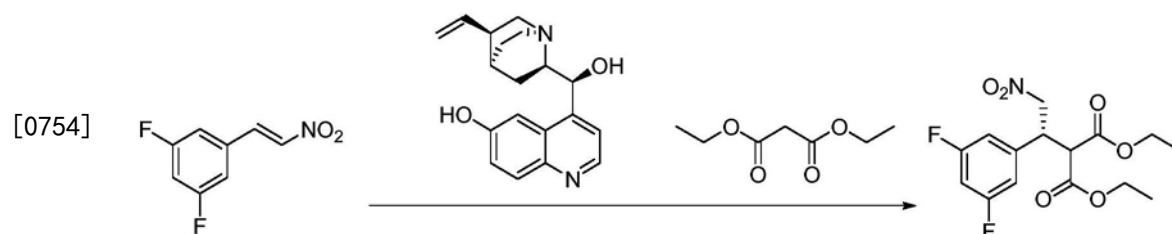
[0749] 实施例58: (R)-6-(3,5-二氟苯基)-6,7-二氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3(5H)-硫酮

[0750] 步骤1: (E)-1,3-二氟-5-(2-硝基乙烯基)苯



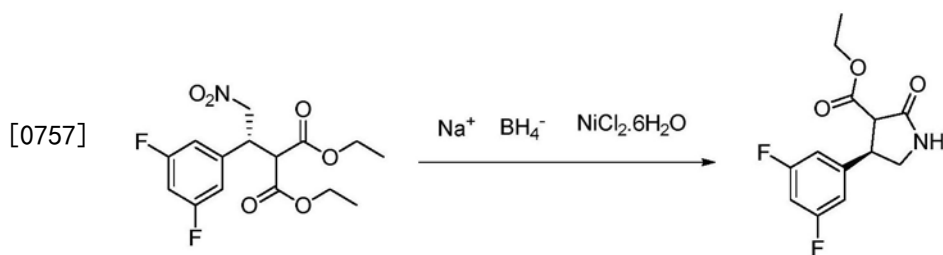
[0752] 于5℃下经30min向甲醇(72mL)、水(36mL)和2.5M氢氧化钠(32.4mL, 81mmol)的溶液中滴加3,5-二氟苯甲醛(10g, 70.4mmol)和硝基甲烷(4.36mL, 81mmol)于甲醇(12.00mL)中的溶液,同时在外冷却下将内部温度维持在5℃与10℃之间。然后将反应在冷却下再搅动0.5h,然后于0-10℃下在搅拌下一次性添加浓HCl(11.73mL, 141mmol)于水(36mL)中的溶液。收集所得晶体,用水洗涤并干燥,以产生浅黄色粉末状产物。(产率:7.0g, 54%)。

[0753] 步骤2: (R)-2-(1-(3,5-二氟苯基)-2-硝基乙基)丙二酸二乙基酯



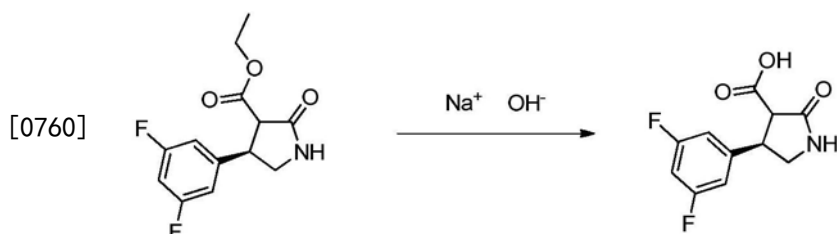
[0755] 于室温下在搅拌下向(E)-1,3-二氟-5-(2-硝基乙烯基)苯(7.4g, 40.0mmol)于无水四氢呋喃(75mL)中的搅拌溶液中添加4-((S)-羟基((1S,2R,4S,5R)-5-乙烯基奎宁-2-基)甲基)喹啉-6-醇(CAS编号70877-75-7)(0.620g, 1.999mmol),之后添加丙二酸二乙基酯(8.65mL, 56.7mmol)。将混合物在惰性气氛下冷却到-5℃到-7℃并在冷却下搅拌20h。立刻将混合物在真空下蒸发至干燥并将残余物吸收于二氯甲烷(100mL)中,用1M HCl、盐水洗涤,经MgSO₄干燥并在硅胶垫上过滤。将滤液浓缩到20mL,并在用石油醚(约50mL)稀释后将残余物结晶。将混合物进一步用石油醚(120mL)稀释,并于5-10℃下老化。收集所得固体,用石油醚洗涤,并干燥,以产生灰白色粉末状产物。(产率:9.1g, 70%)。

[0756] 步骤3: (4R)-4-(3,5-二氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-甲酸乙酯



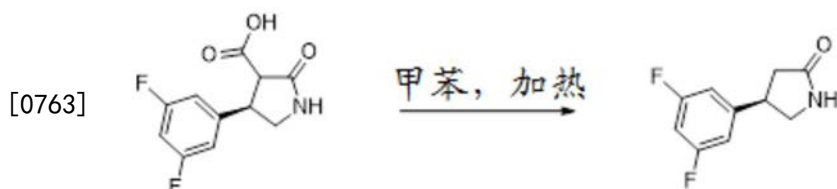
[0758] 向(R)-2-(1-(3,5-二氟苯基)-2-硝基乙基)丙二酸二乙基酯(9g,26.1mmol)于甲醇(150mL)中的悬浮液中添加氯化镍(II)六水合物(6.20g,26.1mmol),之后在冰冷却下逐份添加硼氢化钠(7.89g,209mmol)。将混合物于室温下搅拌6h,然后用氯化铵溶液(250mL)淬灭,用二氯甲烷(150mL)稀释,用6M HCl酸化到pH=2,并搅拌16h。立刻将混合物用二氯甲烷萃取,将有机相经MgSO₄干燥并蒸发至干燥,以产生米色粉末状产物。(产率:6.87g,98%)。

[0759] 步骤4: (4R)-4-(3,5-二氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-甲酸



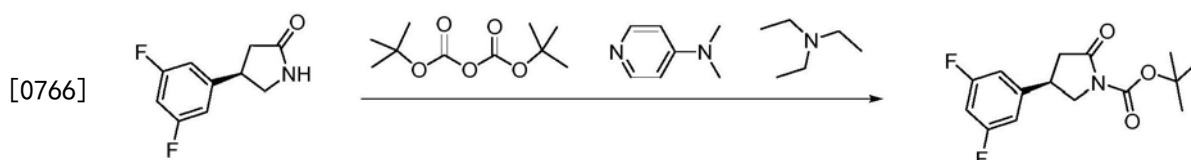
[0761] 向(4R)-4-(3,5-二氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-甲酸乙酯(6.85g,25.4mmol)于乙醇(100mL)中的搅拌溶液中添加1M氢氧化钠(30.5mL,30.5mmol)。将所得悬浮液搅拌1h,然后在真空下去除有机物,并将残余物溶解于水(250mL)中。在用6M HCl酸化后使产物结晶。收集所得晶体,用冷水洗涤并在真空下于50℃下干燥,以产生米色粉末状产物,产率:5.2g,21,85%。

[0762] 步骤5: (R)-4-(3,5-二氟苯基)吡咯烷-2-酮



[0764] 将(4R)-4-(3,5-二氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-甲酸(5.2g,21.56mmol)于甲苯(300mL)中的溶液在回流下搅拌3h,其后将混合物蒸发至干燥,从石油醚结晶,得到米色粉末。产率:4.06g,96%。

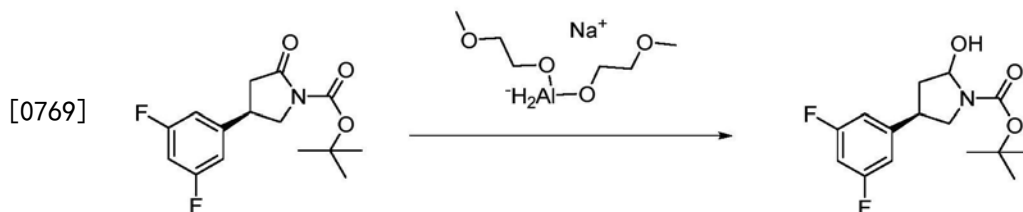
[0765] 步骤6: (R)-4-(3,5-二氟苯基)-2-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯



[0767] 于室温下向(R)-4-(3,5-二氟苯基)吡咯烷-2-酮(4.05g,20.54mmol)于无水二氯甲烷(15mL)中的搅拌溶液中添加二碳酸二叔丁基酯(6.72g,30.8mmol),之后添加N,N-二甲基吡啶-4-胺(2.509g,20.54mmol)和三乙胺(2.86mL,20.54mmol)。然后将混合物于室温下

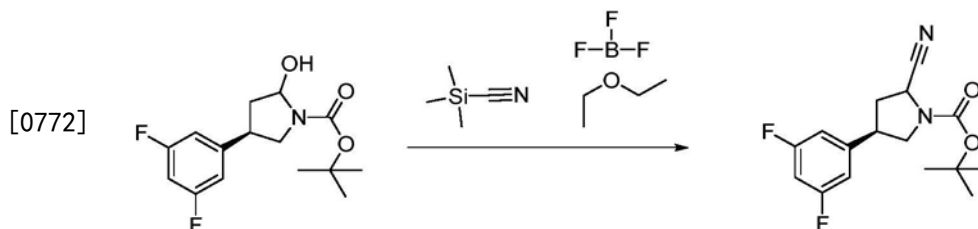
搅拌3h,然后在真空下浓缩。色谱(石油醚-乙酸乙酯;4:1),产生油,将其从石油醚(60mL)结晶,产物分离为白色粉末。产率:6.24g,88%。

[0768] 步骤7: (4R)-4-(3,5-二氟苯基)-2-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯



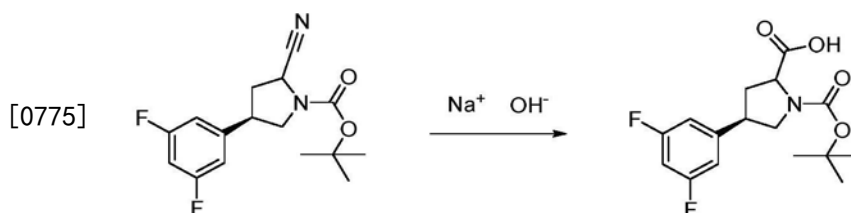
[0770] 于0-5℃下在氮下向(R)-4-(3,5-二氟苯基)-2-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(2g, 6.73mmol)于无水二乙醚(30mL)中的搅拌溶液中滴加于甲苯中的65%RED-Al(双(2-甲氧基乙氧基)铝(III)钠氢化物)(1.212mL, 4.04mmol)并将混合物在冷却下搅拌30min。立刻将混合物用碳酸氢钠溶液淬灭并搅拌30min。将有机相经MgSO₄干燥,并蒸发至干燥,以产生无色油状产物。(产率:2.07g, 93%)。

[0771] 步骤8: (4R)-2-氰基-4-(3,5-二氟苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯



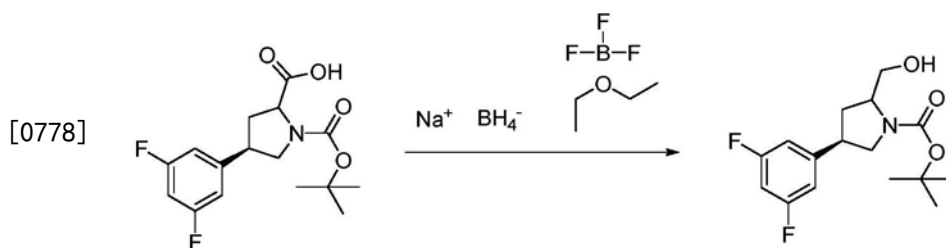
[0773] 向(4R)-4-(3,5-二氟苯基)-2-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(2g, 6.68mmol)于无水二氯甲烷(50mL)中的搅拌溶液中添加三甲基硅烷甲腈(1.792mL, 13.36mmol),之后于-70℃下添加三氟化硼合二乙醚(1.863mL, 14.70mmol)。将混合物在冷却下搅拌4h,用碳酸氢钠溶液淬灭,然后在搅拌下升温到室温。将有机相经MgSO₄干燥,过滤并在真空下蒸发至干燥。色谱(石油醚-乙酸乙酯;9:1),得到无色油状化合物。(产率:1.36g, 66%)。

[0774] 步骤9: (4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(3,5-二氟苯基)吡咯烷-2-甲酸



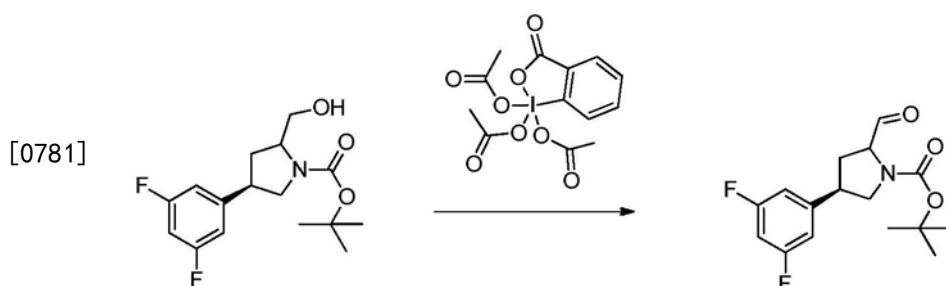
[0776] 向(4R)-2-氰基-4-(3,5-二氟苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(1.35g, 4.38mmol)于乙醇(15mL)中的搅拌溶液中添加3M氢氧化钠(7.30mL, 21.89mmol)并将溶液温和回流(80℃下的油浴)3h。立刻在真空下去除乙醇并将残余物用水(10mL)稀释,然后于10-15℃下用2M HCl酸化到pH=2。将混合物用二氯甲烷(40mL)萃取,过滤出两相中的不溶性物质,其后将有机相用盐水洗涤,经MgSO₄干燥并蒸发至干燥,以产生0.89g黄色油。(产率:62%)。

[0777] 步骤10: (4R)-4-(3,5-二氟苯基)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯



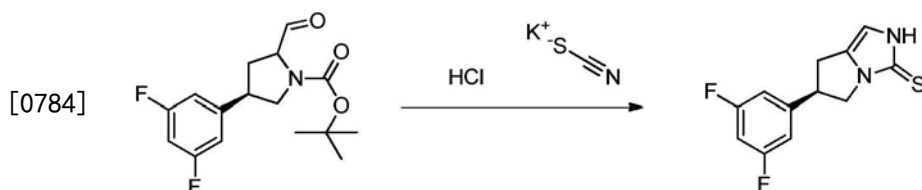
[0779] 于0-5℃下向(4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(3,5-二氟苯基)吡咯烷-2-甲酸(0.45g, 1.375mmol)于乙酸异丙基酯(2mL)中的搅拌溶液中添加硼氢化钠(0.083g, 2.200mmol), 之后添加三氟化硼合二乙醚(0.348mL, 2.75mmol)。将混合物在冷却下搅拌2h, 然后用0.5M氢氧化钠(9.90mL, 4.95mmol)淬灭, 并于室温下搅拌30min。将有机相分离, 经MgSO₄干燥, 蒸发至干燥, 以留下油。通过色谱(石油醚-EtOAc; 4:1, 然后2:1)纯化。产物分离为黄色油。(产率: 0.29g, 67%)。

[0780] 步骤11: (4R)-4-(3,5-二氟苯基)-2-甲酰基吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯



[0782] 向(4R)-4-(3,5-二氟苯基)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(0.28g, 0.894mmol)于无水二氯甲烷(8mL)中的搅拌溶液中一次性添加戴斯-马丁过碘烷(三乙酸3-氧代-1λ⁵-苯并[d][1,2]碘氧杂戊环-1,1,1(3H)-三基酯)(0.379g, 0.894mmol), 以产生澄清溶液。立刻将混合物于室温下搅拌3h, 浓缩到近似三分之一并经受色谱(石油醚-乙酸乙酯9:1, 然后4:1)。产物分离为黄色油。(产率: 0.25g, 90%)。

[0783] 步骤12: (R)-6-(3,5-二氟苯基)-6,7-二氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3(5H)-硫酮



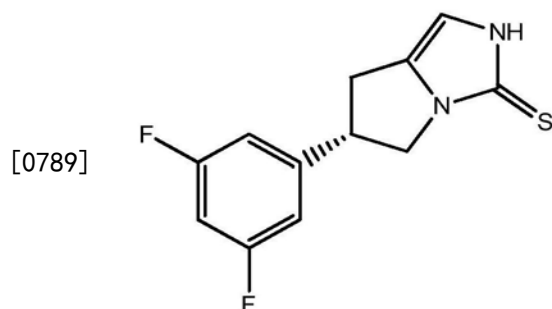
[0785] 将(4R)-4-(3,5-二氟苯基)-2-甲酰基吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(0.24g, 0.771mmol)于二乙醚中的2M HCl(3.08mL, 6.17mmol)中的溶液于室温下搅拌16h。其后在减压下蒸除二乙醚, 并将残余物溶解于乙醇(5mL)和水(5mL)的混合物中。立刻添加硫氰酸钾(0.082g, 0.848mmol), 之后添加浓HCl(0.032mL, 0.385mmol)并将溶液在回流下搅拌5h。然后将混合物在冰水浴中冷却, 通过过滤收集所得固体, 用水、异丙醇和石油醚洗涤, 然后于50℃下在真空中干燥, 以产生米色粉末状产物。(产率: 0.12g, 62%)。

[0786] ¹H NMR (DMSO-d₆): 11.81 (1H, br s), 7.15 (3H, m), 6.65 (1H, s), 4.20 (1H, dd, J = 11.0, 8.1Hz), 4.13 (1H, quin, J = 8.3Hz), 3.72 (1H, dd, J = 11.2, 8.5Hz), 3.24 (1H, ddd, J = 15.3, 7.9, 0.9Hz), 2.92 (1H, ddd, J = 15.3, 9.0, 1.8Hz)。

[0787] ¹³C NMR (DMSO-d₆): 163.3, 163.2, 161.7, 161.6, 156, 145.5, 145.5, 145.4, 132.3,

110.8, 110.8, 110.7, 110.7, 106.9, 102.7, 102.5, 102.3, 49.9, 46.6, 30.8。

[0788] 实施例59: (S)-6-(3,5-二氟苯基)-6,7-二氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3(5H)-硫酮



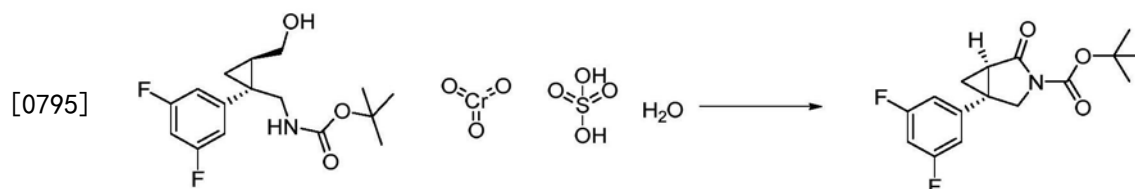
[0790] 通过如针对实施例58所述的类似程序将(E)-1,3-二氟-5-(2-硝基乙烯基)苯(使用4-((R)-羟基((1S,2S,4S,5R)-5-乙烯基奎宁-2-基)甲基)喹啉-6-醇作为催化剂(CAS编号524-63-0))转化成(S)-6-(3,5-二氟苯基)-6,7-二氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3(5H)-硫酮且产物分离为深米色粉末。

[0791] ^1H NMR (DMSO- d_6): 11.81 (1H, br s), 7.15 (3H, m), 6.65 (1H, s), 4.20 (1H, dd, $J=11.0, 8.1\text{Hz}$), 4.13 (1H, quin, $J=8.3\text{Hz}$), 3.72 (1H, dd, $J=11.2, 8.5\text{Hz}$), 3.24 (1H, ddd, $J=15.3, 7.9, 0.9\text{Hz}$), 2.92 (1H, ddd, $J=15.3, 9.0, 1.8\text{Hz}$)。

[0792] ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 163.3, 163.2, 161.7, 161.6, 156, 145.5, 145.5, 145.4, 132.3, 110.9, 110.8, 110.7, 110.7, 106.9, 102.7, 102.5, 102.4, 49.9, 46.6, 30.8。

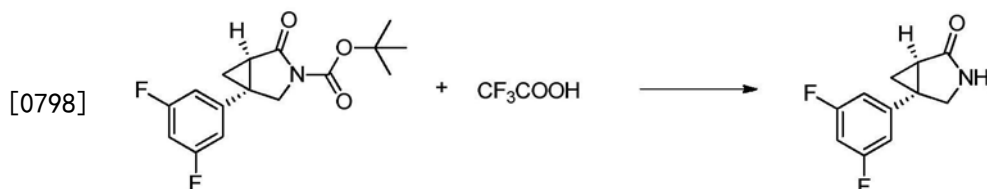
[0793] 实施例60: (5aS,6aR)-5a-(3,5-二氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-3(2H)-硫酮

[0794] 步骤1: (1S,5R)-1-(3,5-二氟苯基)-4-氧代-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯



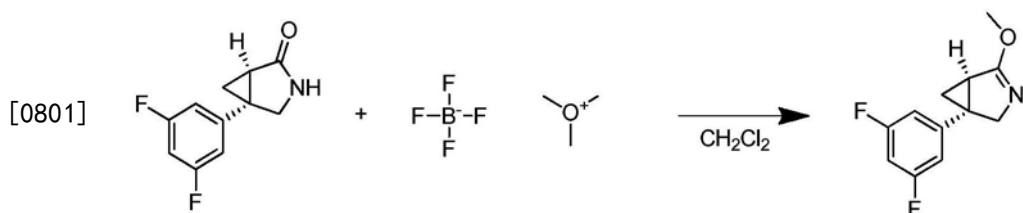
[0796] 向氧化铬(VI) (2.137g, 21.37mmol) 于水 (3.77mL) 中的冰冷却的搅拌溶液中滴加硫酸 (1.125mL, 21.10mmol)。立刻将所获得的橙色溶液滴加到((1S,2R)-1-(3,5-二氟苯基)-2-(羟基甲基)环丙基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯 (2.85g, 9.10mmol) 于丙酮 (57mL) 中的冰冷却的溶液(根据实施例53的步骤1-3从2-(3,5-二氟苯基)乙腈和(R)-2-(氯甲基)环氧乙烷制备)。将反应在冷却下搅拌1h, 然后添加25mL异丙醇, 之后添加水。将由此获得的深色水相用二氯甲烷萃取, 其后将有机相用水洗涤并蒸发至干燥, 以产生呈半固体团块形式的产物。与二异丙醚一起研磨, 得到白色粉末状产物。(产率: 1.813g, 64%)。

[0797] 步骤2: (1R,5S)-5-(3,5-二氟苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-2-酮



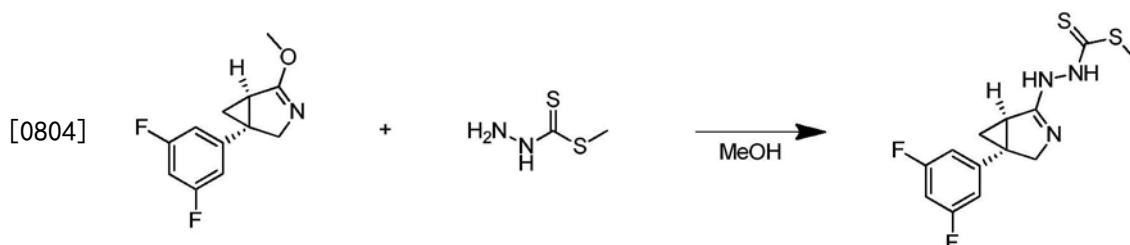
[0799] 向 (1S,5R)-1-(3,5-二氟苯基)-4-氧代-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯 (1.8g, 5.82mmol) 于二氯甲烷 (50mL) 中的搅拌溶液中滴加 2,2,2-三氟乙酸 (3.59mL, 46.6mmol)。将反应于室温下搅拌 2h。立刻在真空下去除溶剂, 将残余物溶解于二氯甲烷中, 用碳酸钾溶液洗涤并蒸发至干燥, 以留下灰白色结晶产物。与二乙醚一起研磨, 得到白色晶体。(产率: 1.135g, 93%)。

[0800] 步骤3: (1S,5R)-1-(3,5-二氟苯基)-4-甲氧基-3-氮杂二环[3.1.0]己-3-烯



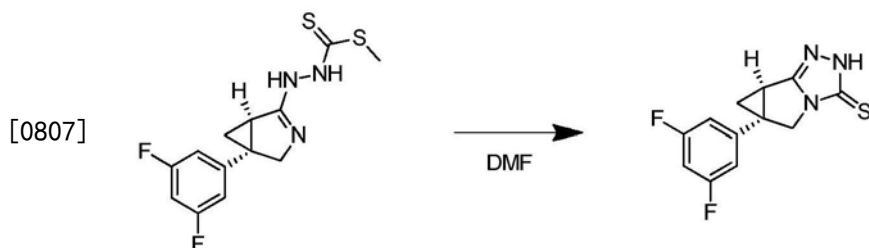
[0802] 在惰性气氛下向 (1R,5S)-5-(3,5-二氟苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-2-酮 (1.0g, 4.78mmol) 于无水二氯甲烷 (24mL) 中的搅拌溶液中添加四氟硼酸三甲基氧鎓 (0.714g, 4.83mmol) 并将溶液于室温下搅拌 5h。将由此获得的浑浊溶液用饱和碳酸氢钠水溶液处理, 其后将有机相再次用碳酸氢钠洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并蒸发至干燥, 以产生无色油状产物。(产率: 1.07g, 95%)。

[0803] 步骤4: 2-((1R,5S)-5-(3,5-二氟苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-2-烯-2-基) 肼二硫代甲酸甲酯



[0805] 向 (1S,5R)-1-(3,5-二氟苯基)-4-甲氧基-3-氮杂二环[3.1.0]己-3-烯 (1.07g, 4.79mmol) 于甲醇 (10mL) 中的搅拌溶液中逐份添加肼二硫代甲酸甲酯 (0.586g, 4.79mmol)。将溶液于室温下搅拌 1h, 然后蒸发至干燥, 以留下无色泡沫。(产率: 1.5g, 90%)。

[0806] 步骤5: 甲基 (5aS,6aR)-5a-(3,5-二氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-3(2H)-硫酮

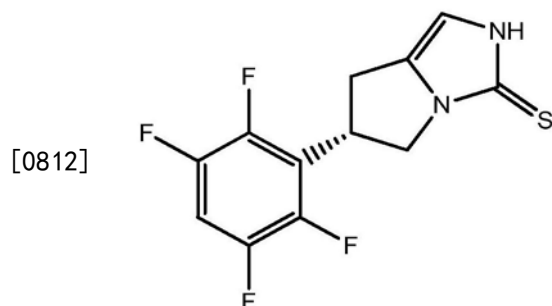


[0808] 将2-((1R,5S)-5-(3,5-二氟苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-2-烯-2-基)胂二硫代甲酸甲酯(1.5g,4.79mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(25mL)中的搅拌溶液在惰性气氛下回流加热1h。然后将混合物冷却到室温,倾倒入冰上并搅拌30min。过滤出所得沉淀,用水洗涤滤饼并溶解于乙酸乙酯中。将有机相再次用水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并蒸发至干燥。色谱(二氯甲烷-甲醇;98:2),之后与石油醚-二乙醚的混合物一起研磨,得到灰白色固体状产物。(产率:0.104g,7%)。

[0809] ¹H NMR (DMSO-d₆): 13.19 (1H, br s), 7.20 (2H, m), 7.15 (1H, tt, J=2.3, 9.3Hz), 4.25 (1H, dd, J=11.9, 0.7Hz), 4.09 (1H, d, J=11.9Hz), 3.13 (1H, ddd, J=0.8, 4.4, 8.7Hz), 1.80 (1H, dd, J=8.7, 5.6Hz), 1.47 (1H, dd, J=5.6, 4.3Hz)。

[0810] ¹³C NMR (DMSO-d₆): 163.7, 163.3, 163.2, 161.7, 161.6, 157.9, 143.6, 143.6, 143.5, 110.6, 110.6, 110.5, 110.4, 102.7, 102.5, 102.4, 49.1, 36.9, 23.0, 21.0。

[0811] 实施例61: (S)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-6,7-二氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3(5H)-硫酮

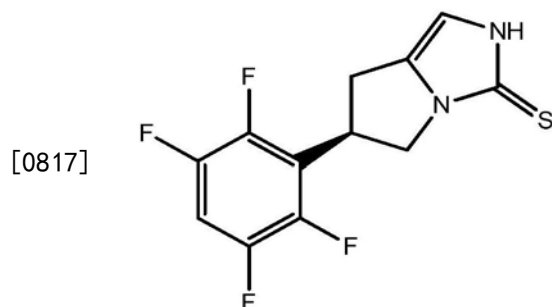


[0813] 通过如针对实施例59所述的类似程序将(E)-1,2,4,5-四氟-5-(2-硝基乙烯基)苯(使用4-((R)-羟基((1S,2S,4S,5R)-5-乙基奎宁-2-基)甲基)喹啉-6-醇作为催化剂(CAS编号524-63-0))转化成(S)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-6,7-二氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3(5H)-硫酮且产物分离为深米色粉末。

[0814] ¹H NMR (DMSO-d₆): 11.86 (1H, br s), 7.86 (1H, m), 6.64 (1H, s), 4.54 (1H, quin, J=8.5Hz), 4.20 (1H, dd, J=11.6, 9.2Hz), 3.79 (1H, dd, J=11.7, 7.6Hz), 3.33 (1H, m), 2.97 (1H, dd, J=16.0, 7.6Hz)。

[0815] ¹³C NMR (DMSO-d₆): 155.9, 146.3, 145.3, 144.7, 143.6, 132.0, 120.5, 120.4, 120.3, 106.7, 105.9, 105.7, 105.6, 48.4, 35.8, 29.4。

[0816] 实施例62: (R)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-6,7-二氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3(5H)-硫酮



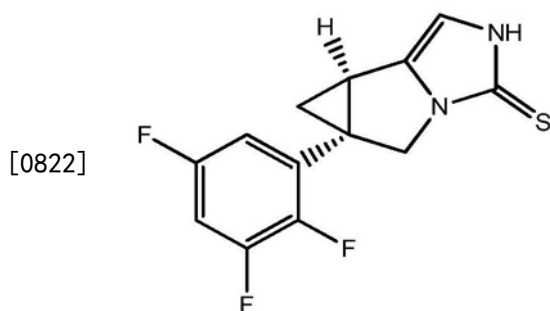
[0818] 通过如针对实施例58所述的类似程序将(E)-1,2,4,5-四氟-5-(2-硝基乙烯基)苯

(使用4-((S)-羟基((1S,2R,4S,5R)-5-乙炔基奎宁-2-基)甲基)喹啉-6-醇作为催化剂(CAS编号70877-75-7))转化成(R)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-6,7-二氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3(5H)-硫酮且产物分离为米色粉末。

[0819] ^1H NMR (DMSO- d_6): 11.86 (1H, br s), 7.85 (1H, tt, $J=10.4, 7.6\text{Hz}$), 6.64 (1H, m), 4.54 (1H, m), 4.20 (1H, dd, $J=11.7, 9.2\text{Hz}$), 3.79 (1H, dd, $J=11.7, 7.6\text{Hz}$), 3.33 (1H, m), 2.97 (1H, ddd, $J=1.2, 8.0, 16\text{Hz}$)。

[0820] ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 155.9, 146.4, 146.3, 146.3, 145.3, 145.2, 144.8, 144.7, 144.6, 143.7, 143.6, 132, 120.5, 106.7, 105.9, 105.7, 105.6, 48.4, 35.8, 29.4。

[0821] 实施例63: (5aS,6aR)-5a-(2,3,5-三氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮

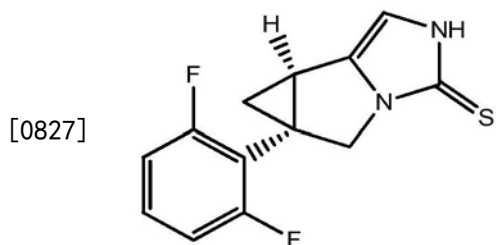


[0823] 通过如针对实施例53所述的类似程序将2,3,5-三氟苯基乙腈和(R)-2-(氯甲基)环氧乙烷转化成(5aS,6aR)-5a-(2,3,5-三氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮且产物分离为米色固体。

[0824] ^1H NMR (DMSO- d_6): 11.78 (1H, br s), 7.50 (1H, m), 7.19 (1H, m), 6.70 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 4.12 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.88 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 2.95 (1H, dd, $J=8.5, 4.3\text{Hz}$), 1.67 (1H, dd, $J=8.4, 5.5\text{Hz}$), 1.22 (1H, m)。

[0825] ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 157.8, 157.8, 156.7, 156.2, 156.2, 150.5, 150.4, 150.3, 148.9, 148.8, 148.7, 147.3, 147.2, 147.2, 147.2, 145.7, 145.6, 145.6, 145.5, 134.3, 130.2, 130.1, 130.0, 112.3, 112.2, 106.3, 105.3, 105.2, 105.1, 105.0, 51.2, 51.2, 32.6, 32.5, 22.5, 21.1。

[0826] 实施例64: (5aS,6aR)-5a-(2,6-二氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮



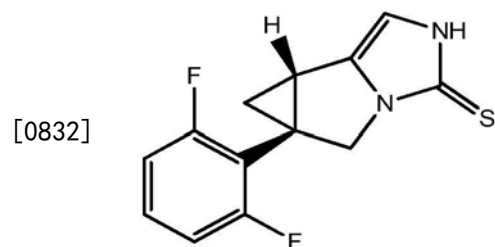
[0828] 通过如针对实施例53所述的类似程序将2,6-二氟苯基乙腈和(R)-2-(氯甲基)环氧乙烷转化成(5aS,6aR)-5a-(2,6-二氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮且产物分离为米色固体。

[0829] ^1H NMR (DMSO- d_6): 11.78 (1H, br s), 7.43 (1H, m), 7.13 (2H, m), 6.70 (1H, s), 4.05

(1H,d,J=12.2Hz), 3.70 (1H,d,J=12.2Hz), 2.71 (1H,dd,J=8.3,4.3Hz), 1.65 (1H,dd,J=8.2,5.6Hz), 1.28 (1H,t,J=4.9Hz)。

[0830] ^{13}C NMR (DMSO-d₆): 162.7, 162.6, 161, 161, 156.6, 134.6, 130.5, 130.4, 130.3, 115.2, 115.1, 115.0, 112, 112.0, 111.8, 111.8, 106.4, 51.6, 26.4, 21.7, 21.4。

[0831] 实施例65: (5aR,6aS)-5a-(2,6-二氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮

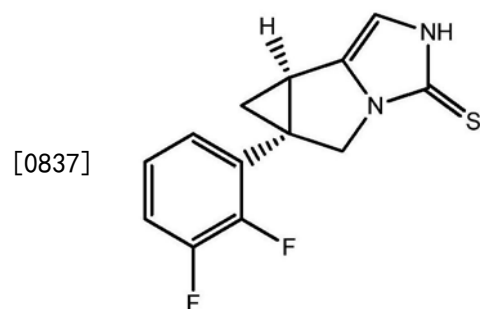


[0833] 通过如针对实施例53所述的类似程序将2,6-二氟苯基乙腈和(S)-2-(氯甲基)环氧乙烷转化成(5aR,6aS)-5a-(2,6-二氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮且产物分离为米色固体。

[0834] ^1H NMR (DMSO-d₆): 11.78 (1H,br s), 7.43 (1H,m), 7.13 (2H,m), 6.70 (1H,s), 4.05 (1H,d,J=12.2Hz), 3.70 (1H,d,J=12.2Hz), 2.71 (1H,dd,J=8.3,4.3Hz), 1.65 (1H,dd,J=8.2,5.6Hz), 1.28 (1H,t,J=4.9Hz)。

[0835] ^{13}C NMR (DMSO-d₆): 162.7, 162.6, 161, 161, 156.6, 134.6, 130.5, 130.4, 130.3, 115.2, 115.1, 115, 112, 112, 111.9, 111.8, 106.4, 51.6, 26.4, 21.7, 21.4。

[0836] 实施例66: (5aS,6aR)-5a-(2,3-二氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮



[0838] 通过如针对实施例53所述的类似程序将2,3-二氟苯基乙腈和(R)-2-(氯甲基)环氧乙烷转化成(5aS,6aR)-5a-(2,3-二氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮且产物分离为浅黄色固体。

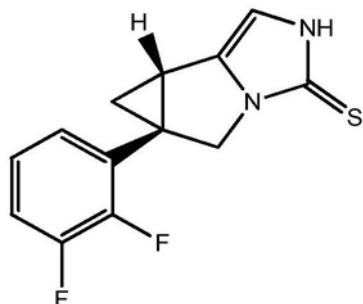
[0839] ^1H NMR (DMSO-d₆): 11.77 (1H,br s), 7.39 (1H,m), 7.23 (1H,m), 7.20 (1H,m), 6.70 (1H,d,J=2.2Hz), 4.12 (1H,d,J=12.2Hz), 3.85 (1H,d,J=12.2Hz), 2.87 (1H,dd,J=8.4,4.3Hz), 1.65 (1H,dd,J=8.4,5.4Hz), 1.21 (1H,t,J=4.8Hz)。

[0840] ^{13}C NMR (DMSO-d₆): 156.7, 150.7, 150.6, 150.4, 150.3, 149, 148.9, 148.7, 148.6, 134.5, 129.1, 129.1, 125.6, 124.9, 124.9, 124.9, 124.8, 116.9, 116.8, 106.2, 51.5, 51.5, 32.5, 32.5, 22.1, 20.9。

[0841] 实施例67: (5aR,6aS)-5a-(2,3-二氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并

[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮

[0842]



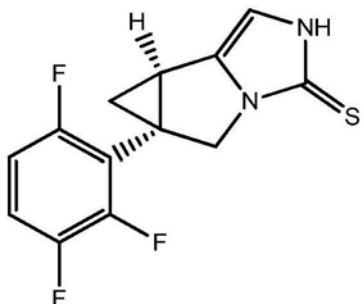
[0843] 通过如针对实施例53所述的类似程序将2,3-二氟苯基乙腈和(S)-2-(氯甲基)环氧乙烷转化成(5aR,6aS)-5a-(2,3-二氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮且产物分离为米色固体。

[0844] ^1H NMR (DMSO- d_6): 11.77 (1H, br s), 7.39 (1H, m), 7.23 (1H, m), 7.20 (1H, m), 6.70 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 4.12 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 3.85 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 2.87 (1H, dd, $J=8.4, 4.3\text{Hz}$), 1.65 (1H, dd, $J=8.4, 5.4\text{Hz}$), 1.21 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$)。

[0845] ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 156.7, 150.6, 150.6, 150.4, 150.3, 149, 148.9, 148.7, 148.6, 134.5, 129.1, 129.1, 125.6, 124.9, 124.8, 124.8, 124.8, 116.9, 116.7, 106.2, 51.5, 51.5, 32.5, 32.4, 22.1, 20.9。

[0846] 实施例68: (5aS,6aR)-5a-(2,3,6-三氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮

[0847]



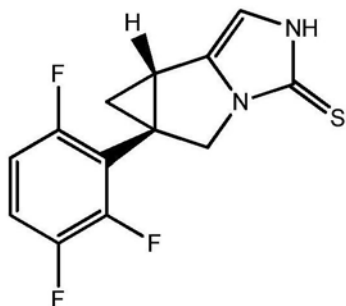
[0848] 通过如针对实施例53所述的类似程序将2,3,6-三氟苯基乙腈和(R)-2-(氯甲基)环氧乙烷转化成(5aS,6aR)-5a-(2,3,6-三氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮且产物分离为浅米色固体。

[0849] ^1H NMR (DMSO- d_6): 11.79 (1H, br s), 7.50 (1H, m, $J=9.4, 5.0\text{Hz}$), 7.17 (1H, m), 6.71 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 4.06 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 3.76 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 2.77 (1H, dd, $J=8.3, 4.3\text{Hz}$), 1.69 (1H, dd, $J=8.2, 5.6\text{Hz}$), 1.31 (1H, t, $J=5.0\text{Hz}$)。

[0850] ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 158.1, 158.1, 156.6, 156.5, 156.5, 150.2, 150.2, 150.1, 150.1, 148.6, 148.5, 148.5, 148.4, 147.4, 147.3, 145.8, 145.7, 134.3, 117.2, 117.2, 117.2, 117.1, 117.1, 117.1, 117.0, 117.0, 111.7, 111.6, 111.6, 111.6, 111.5, 111.5, 111.5, 111.4, 106.5, 51.4, 26.5, 21.5, 21.3。

[0851] 实施例69: (5aR,6aS)-5a-(2,3,6-三氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮

[0852]



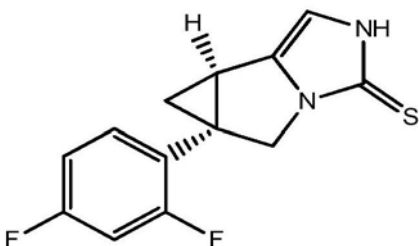
[0853] 通过如针对实施例53所述的类似程序将2,3,6-三氟苯基乙腈和(S)-2-(氯甲基)环氧乙烷转化成(5aR,6aS)-5a-(2,3,6-三氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮且产物分离为米色固体。

[0854] ^1H NMR (DMSO- d_6): 11.79 (1H, br s), 7.50 (1H, m, $J=9.4, 5.0\text{Hz}$), 7.17 (1H, m), 6.71 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 4.06 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 3.76 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 2.77 (1H, dd, $J=8.3, 4.3\text{Hz}$), 1.69 (1H, dd, $J=8.2, 5.6\text{Hz}$), 1.31 (1H, t, $J=5.0\text{Hz}$)。

[0855] ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 158.1, 156.6, 156.5, 150.2, 150.2, 150.1, 150.1, 148.6, 148.5, 148.5, 148.4, 147.3, 147.3, 145.8, 145.6, 134.3, 117.2, 117.2, 117.1, 117.1, 117.0, 117.0, 117.0, 111.6, 111.4, 106.5, 51.3, 26.5, 21.5, 21.3。

[0856] 实施例70: (5aS,6aR)-5a-(2,4-二氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮

[0857]



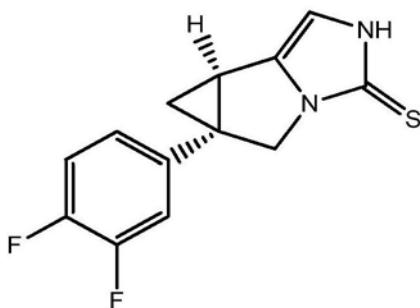
[0858] 通过如针对实施例53所述的类似程序将2,4-二氟苯基乙腈和(R)-2-(氯甲基)环氧乙烷转化成(5aS,6aR)-5a-(2,4-二氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮且产物分离为米色固体。

[0859] ^1H NMR (DMSO- d_6): 11.76 (1H, br s), 7.47 (1H, td, $J=8.7, 6.6\text{Hz}$), 7.29 (1H, ddd, $J=10.9, 9.2, 2.6\text{Hz}$), 7.08 (1H, tdd, $J=1.0, 2.8, 8.6\text{Hz}$), 6.68 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 4.08 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.77 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 2.77 (1H, dd, $J=8.3, 4.2\text{Hz}$), 1.62 (1H, dd, $J=8.3, 5.4\text{Hz}$), 1.15 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$)。

[0860] ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 162.7, 162.6, 162.6, 162.6, 161.1, 161, 161, 160.9, 156.6, 134.7, 131.8, 131.8, 131.8, 131.7, 123.1, 123, 123, 122.9, 111.6, 111.5, 111.4, 111.4, 106.1, 104.4, 104.2, 104, 51.7, 32.2, 21.8, 20.7。

[0861] 实施例71: (5aS,6aR)-5a-(3,4-二氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮

[0862]



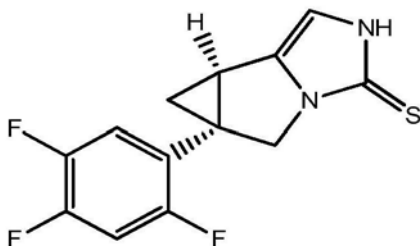
[0863] 通过如针对实施例53所述的类似程序将3,4-二氟苯基乙腈和(R)-2-(氯甲基)环氧乙烷转化成(5aS,6aR)-5a-(3,4-二氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮且产物分离为米色固体。

[0864] ^1H NMR (DMSO- d_6) : 11.74 (1H, br s), 7.48 (1H, ddd, $J=12.1, 7.7, 2.1\text{Hz}$), 7.39 (1H, dt, $J=10.5, 8.7\text{Hz}$), 7.21 (1H, m), 6.66 (1H, s), 4.20 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 3.99 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 2.89 (1H, dd, $J=8.3, 4.2\text{Hz}$), 1.64 (1H, dd, $J=8.2, 5.3\text{Hz}$), 1.13 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$)。

[0865] ^{13}C NMR (DMSO- d_6) : 156.7, 150.2, 150.1, 149.2, 149.1, 148.6, 148.5, 147.6, 147.5, 137.9, 137.9, 137.8, 137.8, 134.8, 123.9, 123.9, 123.8, 123.8, 117.5, 117.4, 116.4, 116.3, 105.9, 51.2, 36.1, 24.4。

[0866] 实施例72: (5aS,6aR)-5a-(2,4,5-三氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮

[0867]



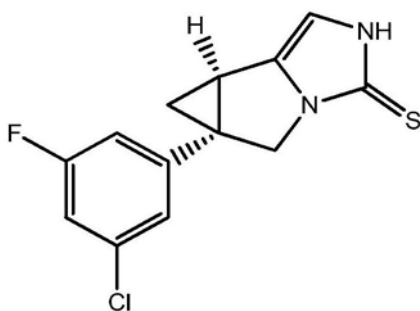
[0868] 通过如针对实施例53所述的类似程序将2,4,5-三氟苯基乙腈和(R)-2-(氯甲基)环氧乙烷转化成(5aS,6aR)-5a-(2,4,5-三氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮且产物分离为米色固体。

[0869] ^1H NMR (DMSO- d_6) : 11.76 (1H, br s), 7.59 (2H, m), 6.69 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 4.08 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.81 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 2.86 (1H, dd, $J=8.3, 4.2\text{Hz}$), 1.65 (1H, dd, $J=8.4, 5.4\text{Hz}$), 1.17 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$)。

[0870] ^{13}C NMR (DMSO- d_6) : 157.9, 157.8, 156.6, 156.2, 156.2, 149.5, 149.4, 149.4, 147.9, 147.8, 147.7, 146.6, 146.6, 145.0, 145.0, 134.5, 123.8, 123.8, 123.8, 123.7, 118.7, 118.7, 118.6, 118.6, 106.4, 106.3, 106.2, 106.1, 51.5, 51.4, 32.2, 22.2, 21.0。

[0871] 实施例73: (5aS,6aR)-5a-(3-氯-5-氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮

[0872]



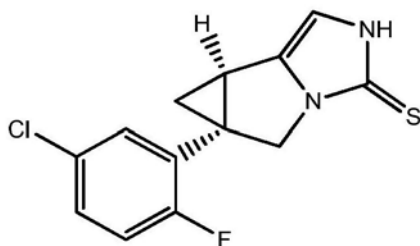
[0873] 通过如针对实施例53所述的类似程序将2-(3-氯-5-氟苯基)乙腈和(R)-2-(氯甲基)环氧乙烷转化成(5aS,6aR)-5a-(3-氯-5-氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮且产物分离为米色固体。

[0874] ^1H NMR (DMSO- d_6): 11.74 (1H, br s), 7.31 (2H, m), 7.26 (1H, ddd, $J=1.7, 2.2, 10.1\text{Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 4.23 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 4.04 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.01 (1H, dd, $J=8.4, 4.3\text{Hz}$), 1.67 (1H, dd, $J=8.4, 5.3\text{Hz}$), 1.17 (1H, dd, $J=4.4, 5.2\text{Hz}$)。

[0875] ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 163.1, 161.4, 156.8, 144.8, 144.7, 134.5, 134.2, 134.1, 123.1, 123.1, 114.3, 114.2, 113, 112.8, 105.9, 50.7, 36.3, 36.3, 25.1, 22.8。

[0876] 实施例74: (5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮

[0877]



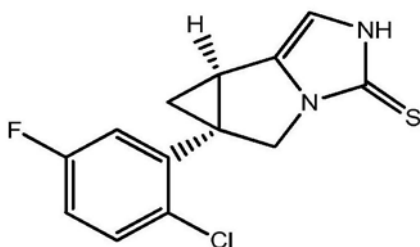
[0878] 通过如针对实施例53所述的类似程序将2-(5-氯-2-氟苯基)乙腈和(R)-2-(氯甲基)环氧乙烷转化成(5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮且产物分离为浅黄色固体。

[0879] ^1H NMR (DMSO- d_6): 11.76 (1H, br s), 7.49 (1H, dd, $J=6.5, 2.7\text{Hz}$), 7.43 (1H, ddd, $J=8.7, 4.3, 2.8\text{Hz}$), 7.30 (1H, dd, $J=9.9, 8.9\text{Hz}$), 6.69 (1H, s), 4.10 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.81 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 2.89 (1H, dd, $J=8.3, 4.2\text{Hz}$), 1.67 (1H, dd, $J=8.4, 5.4\text{Hz}$), 1.17 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$)。

[0880] ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 161.3, 159.7, 156.6, 134.6, 130.2, 130.1, 129.4, 129.3, 128.8, 128.7, 128.3, 128.3, 117.6, 117.4, 106.2, 51.5, 51.5, 32.6, 22.1, 20.9。

[0881] 实施例75: (5aS,6aR)-5a-(2-氯-5-氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮

[0882]



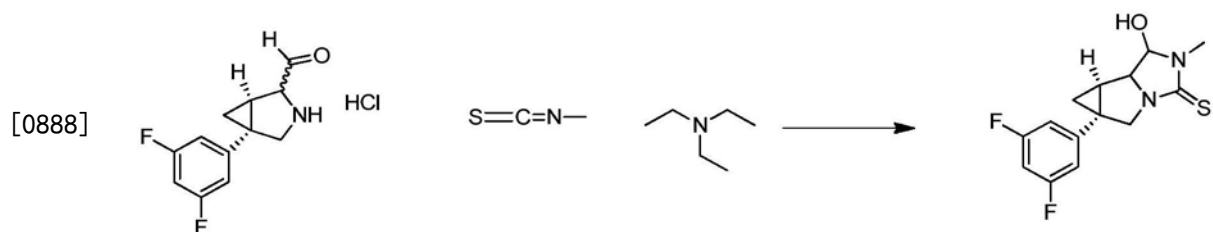
[0883] 通过如针对实施例53所述的类似程序将2-(2-氯-5-氟苯基)乙腈和(R)-2-(氯甲基)环氧乙烷转化成(5aS,6aR)-5a-(2-氯-5-氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮且产物分离为浅黄色固体。

[0884] ^1H NMR (DMSO- d_6): 11.76 (1H, br s), 7.56 (1H, dd, $J=8.8, 5.1\text{Hz}$), 7.39 (1H, dd, $J=9.2, 3.1\text{Hz}$), 7.24 (1H, td, $J=8.5, 3.1\text{Hz}$), 6.69 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 4.08 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 3.76 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 2.77 (1H, dd, $J=8.4, 4.3\text{Hz}$), 1.69 (1H, dd, $J=8.4, 5.4\text{Hz}$), 1.20 (1H, dd, $J=5.3, 4.4\text{Hz}$)。

[0885] ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 161.5, 159.9, 156.5, 139.2, 139.1, 134.9, 131.2, 131.2, 130.4, 130.4, 118.9, 118.8, 116.6, 116.4, 106.2, 51.2, 36.4, 22.1, 21.8。

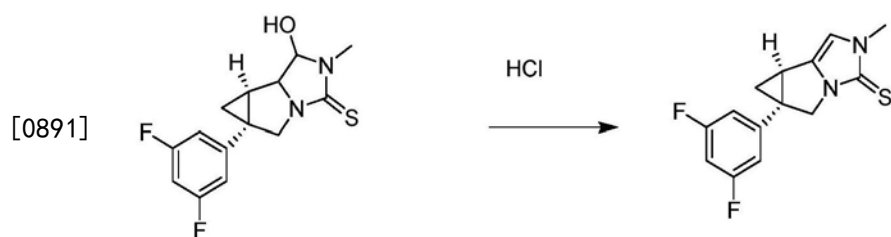
[0886] 实施例76: (5aS,6aR)-5a-(3,5-二氟苯基)-2-甲基-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮

[0887] 步骤1: (5aS,6aR)-5a-(3,5-二氟苯基)-1-羟基-2-甲基六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮



[0889] 向(1R,5S)-5-(3,5-二氟苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-2-甲醛盐酸盐(类似于实施例53的步骤10)(0,460g,1,771mmol)于二氯甲烷(4.4mL)中的溶液中添加异氰硫基甲烷(0,155g,2,126mmol)和三乙胺(0,299mL,2,126mmol)。将反应混合物于室温下搅拌24h。立刻将混合物用水淬灭并用二氯甲烷萃取。将有机相经 MgSO_4 干燥,过滤并蒸发至干燥。色谱(乙酸乙酯-石油醚;1:6),得到褐色固体状产物。(产率:0.129g,29%)。

[0890] 步骤2: (5aS,6aR)-5a-(3,5-二氟苯基)-2-甲基-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮



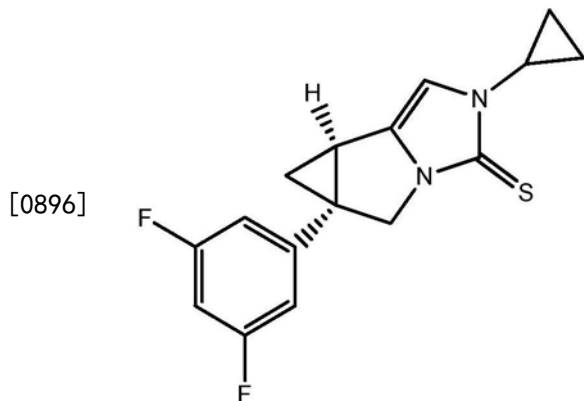
[0892] 向(5aS,6aR)-5a-(3,5-二氟苯基)-1-羟基-2-甲基六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮(0,095g,0,321mmol)于乙醇(0,801mL)和水(0,801mL)的混合物中的搅拌溶液中添加6M HCl(0,107mL,0,641mmol)。将反应混合物回流加热2h。立刻将混合物冷却到室温,并在真空下去除乙醇。将残余物用二氯甲烷萃取,其后将有机相经 MgSO_4 干燥,过滤,在减压下浓缩,以产生褐色固体,通过色谱(乙酸乙酯-石油醚;1:1)对其进行纯化。产物分离为褐色固体。(产率:0.067g,54%)。

[0893] ^1H NMR (CDCl_3): 6.78 (2H, m), 6.74 (1H, m), 6.44 (1H, s), 4.31 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 4.20 (1H, d, $J=12.3\text{Hz}$), 3.57 (3H, s), 2.62 (1H, dd, $J=8.3, 4.0\text{Hz}$), 1.69 (1H, dd, $J=8.2,$

5.6Hz), 1.18 (1H, dd, J=5.4, 4.3Hz)。

[0894] ^{13}C NMR (CDCl_3): 164.1, 164, 162.4, 162.3, 158, 143.3, 143.2, 143.1, 133.3, 110.3, 110.2, 110.1, 110.1, 109.7, 103.1, 103, 102.8, 52.7, 36.2, 34.8, 24.2, 23.2。

[0895] 实施例77: (5aS,6aR)-2-环丙基-5a-(3,5-二氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮

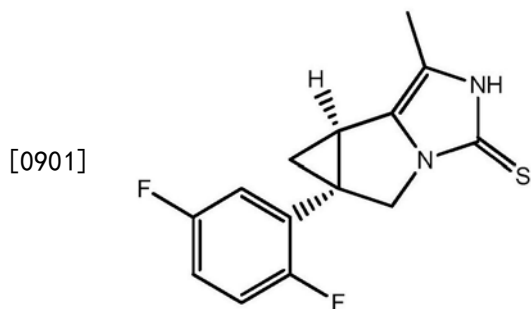


[0897] 通过如针对实施例76所述的类似程序将(1R,5S)-5-(3,5-二氟苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-2-甲醛盐酸盐转化成(5aS,6aR)-2-环丙基-5a-(3,5-二氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮且产物分离为褐色固体。

[0898] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 7.12 (3H, m), 6.79 (1H, s), 4.25 (1H, d, J=12.2Hz), 4.08 (1H, d, J=12.2Hz), 3.37 (1H, m), 3.00 (1H, dd, J=8.4, 4.3Hz), 1.68 (1H, dd, J=8.4, 5.3Hz), 1.20 (1H, t, J=4.8Hz), 0.93 (2H, m), 0.86 (2H, m)。

[0899] ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 163.4, 163.3, 161.7, 161.7, 158.7, 144.7, 144.6, 144.6, 132.8, 110.2, 110.2, 110.1, 110.0, 107.6, 102.3, 102.2, 102.0, 51.4, 35.8, 35.8, 29.5, 25.1, 23.0, 6.4, 6.4。

[0900] 实施例78: (5aS,6aR)-5a-(2,5-二氟苯基)-1-甲基-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮



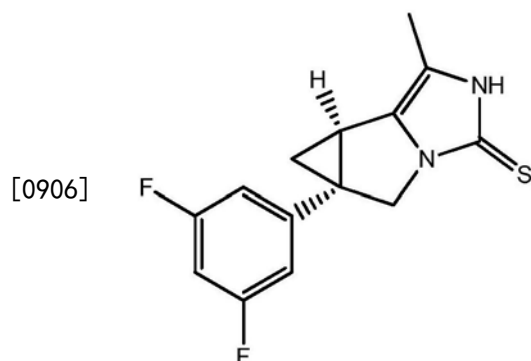
[0902] 化合物是以与实施例80类似的方式从(5S)-3-(叔丁氧基羰基)-5-(2,5-二氟苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-2-甲酸和甲基碘化镁制备,且分离为黄色固体。

[0903] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 11.66 (1H, br s), 7.28 (2H, m), 7.20 (1H, m), 4.06 (1H, d, J=12.0Hz), 3.78 (1H, d, J=12.0Hz), 2.86 (1H, dd, J=8.2, 4.3Hz), 2.09 (1H, m), 2.04 (3H, s), 1.63 (1H, dd, J=8.1, 5.4Hz), 1.13 (1H, t, J=4.8Hz)。

[0904] ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 158.8, 158.7, 157.2, 157.1, 155.7, 130.3, 128.8, 128.8, 128.8, 128.7, 128.6, 117.2, 117.1, 117.0, 116.9, 116.8, 115.9, 115.8, 115.7, 115.7,

114.8, 51.5, 32.5, 22.4, 20.3, 9.4。

[0905] 实施例79: (5a*S*, 6a*R*) -5a-(3,5-二氟苯基)-1-甲基-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-*c*]咪唑-3(2*H*)-硫酮



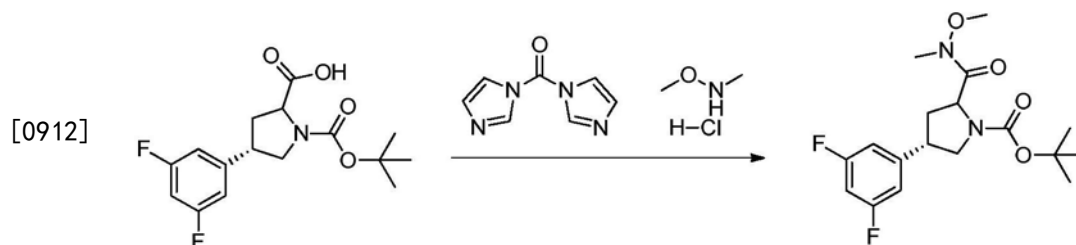
[0907] 化合物是以与实施例80类似的方式从(5*S*)-3-(叔丁氧基羰基)-5-(3,5-二氟苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-2-甲酸和甲基碘化镁制备,且分离为黄色固体。

[0908] ^1H NMR (DMSO- d_6): 1.63 (1*H*, br s), 7.10 (3*H*, m), 4.17 (1*H*, d, $J=12.0\text{Hz}$), 4.00 (1*H*, d, $J=12.2\text{Hz}$), 2.97 (1*H*, dd, $J=8.3, 4.3\text{Hz}$), 2.03 (3*H*, s), 1.65 (1*H*, dd, $J=8.2, 5.1\text{Hz}$), 1.15 (1*H*, m)。

[0909] ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 163.4, 163.3, 161.8, 161.7, 156, 145, 130.2, 114.5, 110, 110, 109.9, 109.9, 102.1, 50.7, 36.1, 25.4, 22.4, 9.4。

[0910] 实施例80: (*S*)-1-丁基-6-(3,5-二氟苯基)-6,7-二氢-2*H*-吡咯并[1,2-*c*]咪唑-3(5*H*)-硫酮

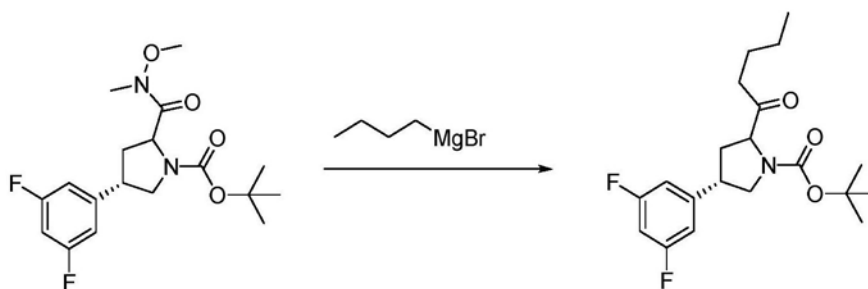
[0911] 步骤1: (4*S*)-4-(3,5-二氟苯基)-2-(甲氧基(甲基)氨甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯



[0913] 于室温下向(4*S*)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(3,5-二氟苯基)吡咯烷-2-甲酸(类似于实施例58的步骤9)(0.982g, 3mmol)于无水二氯甲烷(10mL)中的溶液中逐份添加二(1*H*-咪唑-1-基)甲酮(0.584g, 3.60mmol)并将混合物搅拌30min。立刻添加*N*,*O*-二甲基羟胺盐酸盐(0.351g, 3.60mmol)并于室温下继续搅拌40h。然后将反应用水洗涤,将有机相经 MgSO_4 干燥并在真空下浓缩。色谱(石油醚-乙酸乙酯;2:1),得到灰白色固体状产物。(产率:0.92g, 83%)。

[0914] 步骤2: (4*S*)-4-(3,5-二氟苯基)-2-戊酰基吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯

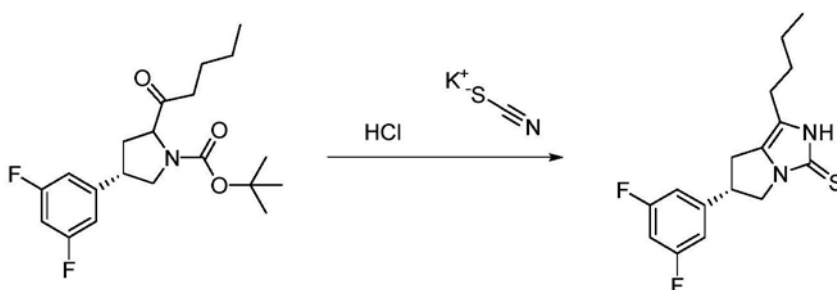
[0915]



[0916] 于0-5℃下在氮下向(4S)-4-(3,5-二氟苯基)-2-(甲氧基(甲基)氨甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(0.40g,1.08mmol)于无水四氢呋喃(2mL)中的溶液中添加2M丁基溴化镁(1.62mL,3.24mmol)。将混合物升温到室温并搅拌3h。立刻将混合物倾倒入1M HCl上,然后用二乙醚萃取。将有机相用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,并蒸发至干燥。色谱(石油醚-乙酸乙酯;9:1),得到无色油状产物。(产率:0.2g,50%)。

[0917] 步骤3:(S)-1-苄基-6-(3,5-二氟苯基)-6,7-二氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3(5H)-硫酮

[0918]



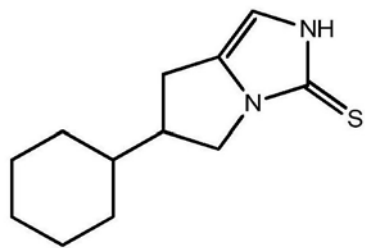
[0919] 将(4S)-4-(3,5-二氟苯基)-2-戊酰基吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(0.19g,0.517mmol)和4M HCl(2.59mL,10.34mmol)于二噁烷中的混合物于室温下搅拌过夜。然后将混合物冷却到室温并蒸发至干燥。将由此获得的油状残余物溶解于乙醇(2mL)和水(2mL)的混合物中,之后添加硫氰酸钾(0.055g,0.569mmol)和6M HCl(0.043mL,0.259mmol)。将混合物在回流下搅拌1h,然后于室温下搅拌30min。通过过滤收集获得的固体,用乙醇水(1:1)混合物洗涤并在真空中于50℃下干燥,以产生浅米色粉末状产物。(产率:0.12g,75%)。

[0920] ¹H NMR (DMSO-d₆): 11.71 (1H, s), 7.13 (3H, m), 4.14 (1H, dd, J=11.2, 7.9Hz), 4.07 (1H, quin, J=8.1Hz), 3.67 (1H, dd, J=11.1, 8.3Hz), 3.20 (1H, dd, J=15.0, 7.8Hz), 2.84 (1H, dd, J=15.1, 8.8Hz), 2.35 (2H, t, J=7.5Hz), 1.50 (2H, m), 1.26 (2H, m), 0.86 (3H, t, J=7.4Hz)。

[0921] ¹³C NMR (DMSO-d₆): 163.3, 163.2, 161.7, 161.6, 155.1, 145.8, 145.7, 145.6, 127.6, 120, 110.8, 110.7, 110.6, 110.6, 102.6, 102.5, 102.3, 49.9, 46.5, 30.4, 29.8, 23.6, 21.5, 13.6。

[0922] 实施例81:6-环己基-6,7-二氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3(5H)-硫酮

[0923]



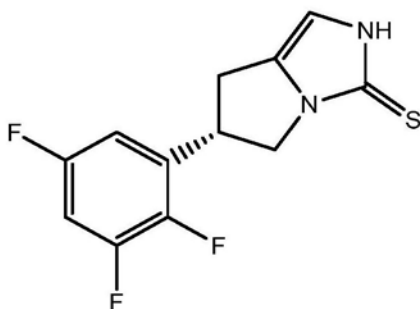
[0924] 化合物是以与实施例58类似的方式从2-(1-环己基-2-硝基乙基)丙二酸二乙基酯制备(Liu,Jin-ming;Wang,Xin;Ge,Ze-mei;Sun,Qi;Cheng,Tie-ming;Li,Run-tao Tetrahedron(2011),67(3),636-640)且分离为米色粉末。

[0925] ^1H NMR(DMSO-d₆):11.68(1H,br s),6.52(1H,s),3.84(1H,dd,J=11.3,7.9Hz),3.33(1H,dd,J=9.0,11.5Hz),2.86(1H,ddd,J=0.8,7.8,15.1Hz),2.57(1H,m),2.47(1H,m),1.65(5H,m),1.43(1H,m),1.18(3H,m),0.96(2H,m)。

[0926] ^{13}C NMR(DMSO-d₆):155.6,133.2,106.3,48.4,47.8,41,30.7,30.4,27.5,25.9,25.5。

[0927] 实施例82: (S)-6-(2,3,5-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮

[0928]



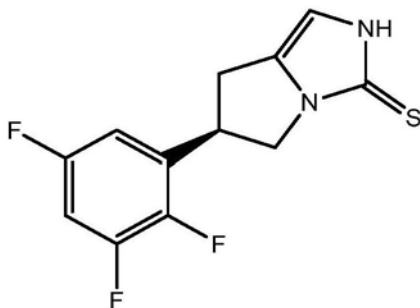
[0929] 化合物是以与实施例59类似的方式从(E)-1,2,5-三氟-3-(2-硝基乙烯基)苯使用4-((R)-羟基((1S,2S,4S,5R)-5-乙烯基奎宁-2-基)甲基)喹啉-6-醇作为催化剂(CAS编号524-63-0)制备且分离为米色粉末。

[0930] ^1H NMR(DMSO-d₆):11.84(1H,br s),7.48(1H,m),7.21(1H,m),6.65(1H,m),4.33(1H,quin,J=8.2Hz),4.17(1H,dd,J=11.3,8.1Hz),3.77(1H,dd,J=11.4,8.1Hz),3.26(1H,ddd,J=15.4,8.2,0.9Hz),2.94(1H,ddd,J=15.4,8.5,1.5Hz)。

[0931] ^{13}C NMR(DMSO-d₆):158.1,158.1,158.0,158.0,156.5,156.5,156.4,156.4,156.1,150.6,150.5,150.4,148.9,148.8,148.7,145.7,145.7,145.6,145.6,144.1,144.1,144.0,144.0,131.9,131.5,131.4,131.4,131.3,110.7,110.5,107.0,104.9,104.7,104.7,104.5,49.0,40.3,30.0。

[0932] 实施例83: (R)-6-(2,3,5-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮

[0933]



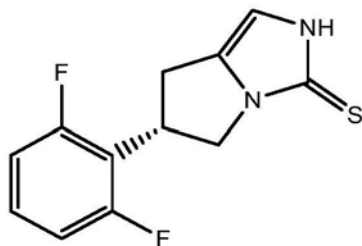
[0934] 化合物是以与实施例58类似的方式从(E)-1,2,5-三氟-3-(2-硝基乙烯基)苯使用4-((S)-羟基((1S,2R,4S,5R)-5-乙烯基奎宁-2-基)甲基)喹啉-6-醇作为催化剂(CAS编号70877-75-7)制备且分离为米色粉末。

[0935] ^1H NMR (DMSO- d_6): 11.84 (1H, br s), 7.48 (1H, m), 7.21 (1H, m), 6.65 (1H, m), 4.33 (1H, quin, $J=8.2\text{Hz}$), 4.17 (1H, dd, $J=11.3, 8.1\text{Hz}$), 3.77 (1H, dd, $J=11.4, 8.1\text{Hz}$), 3.26 (1H, ddd, $J=15.4, 8.2, 0.9\text{Hz}$), 2.94 (1H, ddd, $J=15.4, 8.5, 1.5\text{Hz}$)。

[0936] ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 158.1, 158.1, 158.0, 158.0, 156.5, 156.5, 156.4, 156.4, 156.1, 150.6, 150.5, 150.4, 148.9, 148.8, 148.7, 145.7, 145.7, 145.6, 145.6, 144.1, 144.1, 144.0, 144.0, 131.9, 131.5, 131.4, 131.4, 131.3, 110.7, 110.5, 107.0, 104.9, 104.7, 104.7, 104.5, 49.1, 40.3, 30.0。

[0937] 实施例84: (S)-6-(2,6-二氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮

[0938]



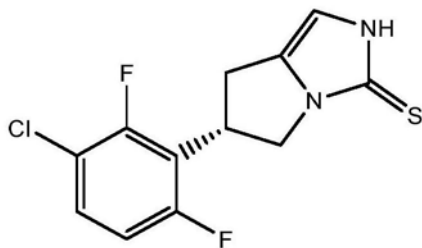
[0939] 化合物是以与实施例59类似的方式从(E)-1,3-二氟-2-(2-硝基乙烯基)苯使用4-((R)-羟基((1S,2S,4S,5R)-5-乙烯基奎宁-2-基)甲基)喹啉-6-醇作为催化剂(CAS编号524-63-0)制备且分离为浅绿色粉末。

[0940] ^1H NMR (DMSO- d_6): 11.84 (1H, br s), 7.41 (1H, m), 7.13 (2H, m), 6.63 (1H, m), 4.47 (1H, quin, $J=8.7\text{Hz}$), 4.17 (1H, dd, $J=10.8, 9.8\text{Hz}$), 3.73 (1H, dd, $J=11.4, 8.2\text{Hz}$), 3.29 (1H, dd, $J=15.8, 9.3\text{Hz}$), 2.92 (1H, dd, $J=15.8, 8.4\text{Hz}$)。

[0941] ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 161.6, 161.6, 160.0, 159.9, 155.9, 132.3, 129.8, 129.7, 129.7, 116.7, 116.6, 116.4, 112.3, 112.2, 112.1, 112.1, 106.6, 48.6, 35.3, 29.6。

[0942] 实施例85: (S)-6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮

[0943]



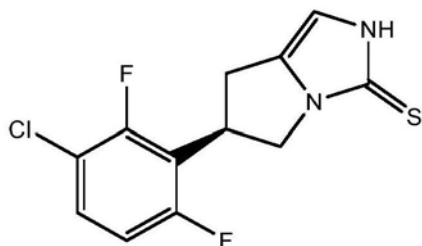
[0944] 化合物是以与实施例59类似的方式从(E)-1-氯-2,4-二氟-3-(2-硝基乙烯基)苯使用4-(R)-羟基((1S,2S,4S,5R)-5-乙烯基奎宁-2-基)甲基)喹啉-6-醇作为催化剂(CAS编号524-63-0)制备且分离为白色粉末。

[0945] ^1H NMR (DMSO- d_6): 11.85 (1H, br s), 7.61 (1H, td, $J=8.7, 5.6\text{Hz}$), 7.22 (1H, dt, $J=1.6, 9.6\text{Hz}$), 6.63 (1H, s), 4.50 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.18 (1H, dd, $J=11.5, 9.3\text{Hz}$), 3.75 (1H, dd, $J=11.7, 7.7\text{Hz}$), 3.31 (1H, dd, $J=9.4, 16\text{Hz}$), 2.93 (1H, dd, $J=15.8, 7.8\text{Hz}$)。

[0946] ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 160.2, 160.1, 158.5, 158.5, 156.6, 156.5, 155.8, 155, 154.9, 132.3, 129.7, 129.7, 118.9, 118.8, 118.7, 116.1, 116.1, 116, 113.3, 113.3, 113.1, 113.1, 106.6, 48.5, 35.7, 29.5。

[0947] 实施例86: (R)-6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮

[0948]



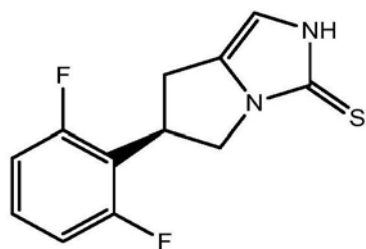
[0949] 化合物是以与实施例58类似的方式从(E)-1-氯-2,4-二氟-3-(2-硝基乙烯基)苯使用4-(S)-羟基((1S,2R,4S,5R)-5-乙烯基奎宁-2-基)甲基)喹啉-6-醇作为催化剂(CAS编号70877-75-7)制备且分离为白色粉末。

[0950] ^1H NMR (DMSO- d_6): 11.85 (1H, br s), 7.61 (1H, td, $J=8.7, 5.6\text{Hz}$), 7.22 (1H, dt, $J=1.6, 9.6\text{Hz}$), 6.63 (1H, s), 4.50 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.18 (1H, dd, $J=11.5, 9.3\text{Hz}$), 3.75 (1H, dd, $J=11.7, 7.7\text{Hz}$), 3.31 (1H, dd, $J=9.4, 16\text{Hz}$), 2.93 (1H, dd, $J=15.8, 7.8\text{Hz}$)。

[0951] ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 160.2, 160.1, 158.5, 158.5, 156.6, 156.5, 155.8, 155, 154.9, 132.2, 129.7, 129.6, 118.9, 118.8, 118.7, 116.1, 116.1, 116, 115.9, 113.3, 113.2, 113.1, 113.1, 106.6, 48.5, 35.7, 29.5。

[0952] 实施例87: (R)-6-(2,6-二氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮

[0953]

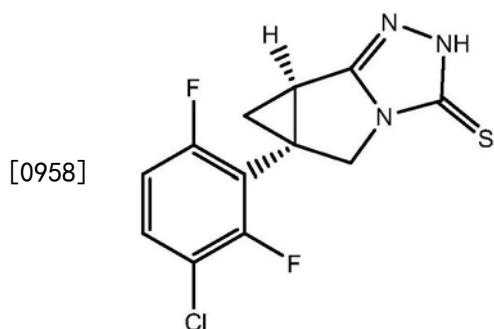


[0954] 化合物是以与实施例58类似的方式从(E)-1,3-二氟-2-(2-硝基乙烯基)苯使用4-((S)-羟基((1S,2R,4S,5R)-5-乙烯基奎宁-2-基)甲基)喹啉-6-醇作为催化剂(CAS编号70877-75-7)制备且分离为白色粉末。

[0955] ^1H NMR (DMSO- d_6): 11.84 (1H, br s), 7.41 (1H, m), 7.13 (2H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 6.63 (1H, s), 4.47 (1H, quin, $J=8.7\text{Hz}$), 4.17 (1H, m), 3.73 (1H, dd, $J=11.4, 8.2\text{Hz}$), 3.29 (1H, dd, $J=15.7, 9.2\text{Hz}$), 2.92 (1H, br dd, $J=15.7, 8.4\text{Hz}$)。

[0956] ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 161.6, 161.6, 160.0, 159.9, 155.8, 132.3, 129.8, 129.8, 129.7, 116.7, 116.6, 116.4, 112.3, 112.2, 112.1, 112.1, 106.6, 48.6, 35.3, 29.6。

[0957] 实施例88: (5aS,6aR)-5a-(3-氯-2,6-二氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-3(2H)-硫酮

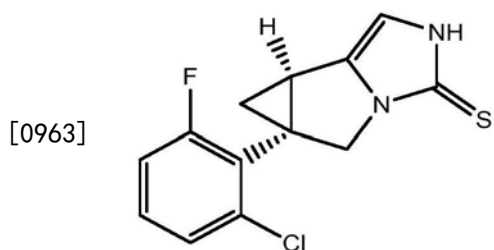


[0959] 化合物是以与实施例60类似的方式从(((1S,2R)-1-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-(羟基甲基)环丙基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯制备且分离为粉色固体。

[0960] ^1H NMR (DMSO- d_6): 13.30 (1H, s), 7.67 (1H, td, $J=8.7, 5.6\text{Hz}$), 7.24 (1H, td, $J=9.1, 1.4\text{Hz}$), 4.12 (1H, d, $J=12.6\text{Hz}$), 3.86 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 2.95 (1H, dd, $J=8.9, 4.2\text{Hz}$), 1.81 (1H, dd, $J=8.8, 5.9\text{Hz}$), 1.68 (1H, m)。

[0961] ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 163.6, 161.2, 161.1, 159.5, 159.5, 157.8, 157.7, 157.5, 156.1, 156.0, 130.8, 130.7, 116.1, 116.0, 115.9, 115.8, 115.8, 115.7, 115.7, 113.0, 113.0, 112.9, 112.8, 49.5, 27.3, 20.1, 19.6。

[0962] 实施例89: (5aS,6aR)-5a-(2-氯-6-氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮



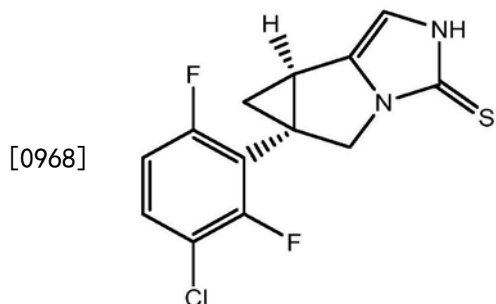
[0964] 化合物是以与实施例53类似的方式从2-(2-氯-6-氟苯基)乙腈和(R)-2-(氯甲基)环氧乙烷制备且分离为米色固体。

[0965] ^1H NMR (DMSO- d_6): 11.78 (1H, br s), 7.42 (1H, m), 7.38 (1H, m), 7.27 (1H, ddd, $J=9.7, 8.3, 1.2\text{Hz}$), 6.72 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 4.04 (1H, br d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.67 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 2.73 (1H, m), 1.67 (1H, br s), 1.34 (1H, t, $J=5.1\text{Hz}$)。

[0966] ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 162.7, 161.1, 156.5, 136.4, 134.7, 130.7, 130.6, 125.7,

125.7, 124.8, 124.7, 115.1, 114.9, 106.4, 51, 29.9, 22.8, 22.7, 22.7。

[0967] 实施例90: (5aS,6aR)-5a-(3-氯-2,6-二氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮

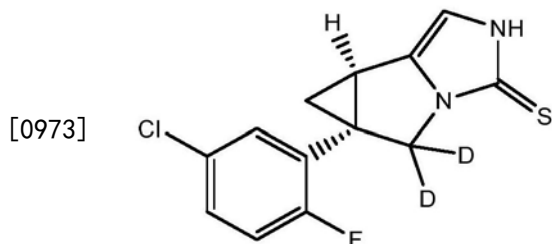


[0969] 化合物是以与实施例53类似的方式从2-(3-氯-2,6-二氟苯基)乙腈和(R)-2-(氯甲基)环氧乙烷制备且分离为橙色固体。

[0970] ^1H NMR (DMSO- d_6): 11.80 (1H, br s), 7.64 (1H, m), 7.22 (1H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 6.72 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 4.06 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 3.76 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 2.77 (1H, dd, $J=8.3, 4.3\text{Hz}$), 1.69 (1H, dd, $J=8.1, 5.6\text{Hz}$), 1.31 (1H, t, $J=5.0\text{Hz}$)。

[0971] ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 161.3, 161.2, 159.6, 159.6, 157.8, 157.8, 156.6, 156.2, 156.1, 134.3, 130.3, 130.3, 117.1, 117.0, 116.8, 115.8, 115.7, 115.6, 115.6, 112.9, 112.9, 112.8, 112.8, 106.5, 51.4, 26.7, 21.6, 21.5。

[0972] 实施例91: (5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮-5,5- d_2



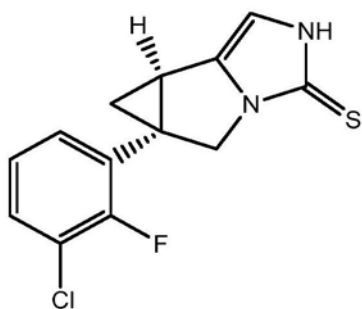
[0974] 化合物是从2-(5-氯-2-氟苯基)乙腈和(R)-2-(氯甲基)环氧乙烷使用NaBD₄作为还原剂(实施例53的步骤1)制备且分离为灰白色固体。

[0975] ^1H NMR (DMSO- d_6): 11.76 (1H, br s), 7.49 (1H, dd, $J=6.5, 2.6\text{Hz}$), 7.43 (1H, ddd, $J=8.6, 4.3, 2.8\text{Hz}$), 7.30 (1H, t, $J=9.4\text{Hz}$), 6.68 (1H, s), 2.88 (1H, dd, $J=8.3, 4.2\text{Hz}$), 1.67 (1H, dd, $J=8.3, 5.4\text{Hz}$), 1.17 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$)。

[0976] ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 161.3, 159.7, 156.6, 134.6, 130.1, 130.1, 129.3, 129.3, 128.8, 128.7, 128.3, 128.3, 117.5, 117.4, 106.1, 50.9, 32.4, 22.1, 20.8。

[0977] 实施例92: (5aS,6aR)-5a-(3-氯-2-氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮

[0978]



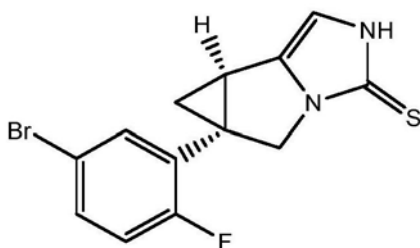
[0979] 化合物是以与实施例53类似的方式从2-(3-氯-2-氟苯基)乙腈和(R)-2-(氯甲基)环氧乙烷制备且分离为米色固体。

[0980] ^1H NMR (DMSO- d_6) : 11.77 (1H, br s), 7.54 (1H, m), 7.39 (1H, m), 7.21 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 6.69 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 4.11 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.83 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 2.86 (1H, dd, $J=8.4, 4.3\text{Hz}$), 1.65 (1H, dd, $J=8.4, 5.3\text{Hz}$), 1.20 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$)。

[0981] ^{13}C NMR (DMSO- d_6) : 157.8, 156.7, 156.2, 134.5, 129.9, 129.4, 129.4, 128.6, 128.5, 125.4, 125.4, 119.9, 119.8, 106.2, 51.6, 51.5, 32.8, 22.1, 20.9。

[0982] 实施例93: (5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮

[0983]



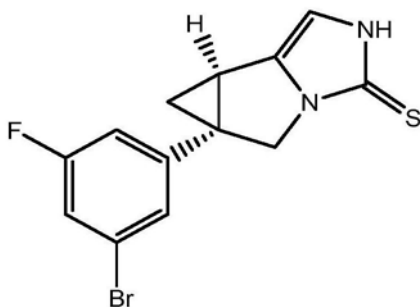
[0984] 化合物是以与实施例53类似的方式从2-(5-溴-2-氟苯基)乙腈和(R)-2-(氯甲基)环氧乙烷制备且分离为米色固体。

[0985] ^1H NMR (DMSO- d_6) : 11.76 (1H, br s), 7.61 (1H, dd, $J=6.7, 2.5\text{Hz}$), 7.55 (1H, ddd, $J=8.7, 4.5, 2.6\text{Hz}$), 7.24 (1H, dd, $J=10.1, 8.8\text{Hz}$), 6.68 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 4.09 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.80 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 2.88 (1H, dd, $J=8.4, 4.3\text{Hz}$), 1.67 (1H, dd, $J=8.4, 5.4\text{Hz}$), 1.16 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$)。

[0986] ^{13}C NMR (DMSO- d_6) : 161.8, 160.2, 156.6, 134.6, 133.0, 133.0, 132.4, 132.3, 129.2, 129.1, 118.0, 117.8, 116.2, 116.2, 106.2, 51.5, 51.5, 32.6, 22.1, 20.9。

[0987] 实施例94: (5aS,6aR)-5a-(3-溴-5-氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮

[0988]



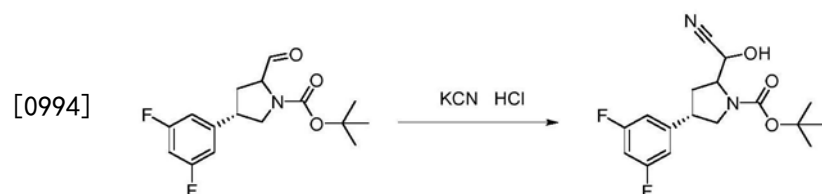
[0989] 化合物是以与实施例53类似的方式从2-(3-溴-5-氟苯基)乙腈和(R)-2-(氯甲基)环氧乙烷制备且分离为深黄色固体。

[0990] ^1H NMR (DMSO- d_6): 11.74 (1H, br s), 7.43 (1H, s), 7.43 (1H, m), 7.29 (1H, dt, $J=10.0, 1.9\text{Hz}$), 6.66 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 4.23 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 4.02 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 3.01 (1H, dd, $J=8.4, 4.3\text{Hz}$), 1.67 (1H, dd, $J=8.3, 5.4\text{Hz}$), 1.16 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$)。

[0991] ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 163.0, 161.4, 156.8, 145.0, 145.0, 134.6, 126.0, 125.9, 122.2, 122.1, 117.1, 117.0, 113.4, 113.3, 105.9, 50.8, 36.3, 36.3, 25.1, 22.8。

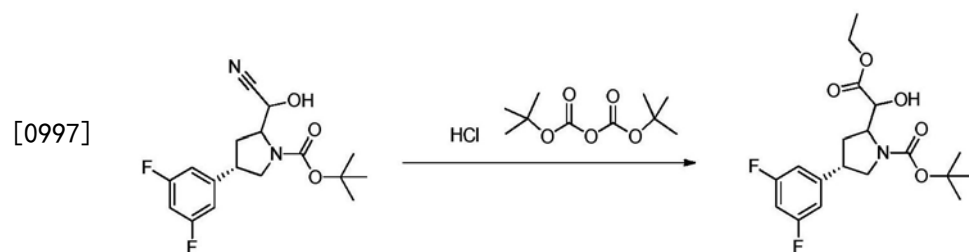
[0992] 实施例95: (S)-6-(3,5-二氟苯基)-1-甲基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮

[0993] 步骤1: ((4S)-2-(氰基(羟基)甲基)-4-(3,5-二氟苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯



[0995] 向(4S)-4-(3,5-二氟苯基)-2-甲酰基吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(1.2g, 3.85mmol)于四氢呋喃(10mL)和水(5mL)的混合物中的搅拌溶液中添加氰化钾(0.301g, 4.63mmol),之后添加浓HCl(0.319mL, 3.85mmol)。将混合物搅拌8h,然后用二氯甲烷萃取。将有机相用盐水洗涤,经 MgSO_4 干燥并蒸发至干燥,以产生黄色油状(4S)-2-(氰基(羟基)甲基)-4-(3,5-二氟苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯。(产率:1.44g, 99%)。

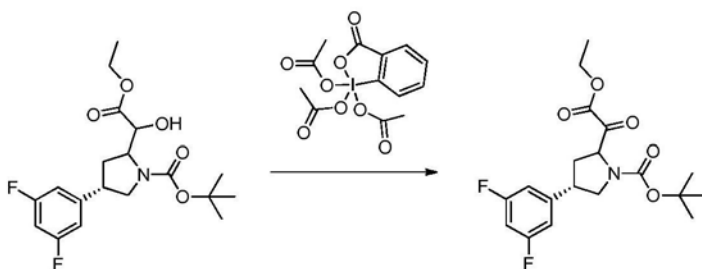
[0996] 步骤2: (4S)-4-(3,5-二氟苯基)-2-(2-乙氧基-1-羟基-2-氧代乙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯



[0998] 将(4S)-2-(氰基(羟基)甲基)-4-(3,5-二氟苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(1.43g, 3.80mmol)和2M HCl(28.5mL, 57.1mmol)的混合物在回流下搅拌16h。冷却到室温后,将混合物通过硅藻土塞过滤以去除不溶性有色沉淀,然后将滤液在真空下蒸发至干燥。将残余物与无水乙醇共沸两次并将残余物吸收于无水乙醇(20mL)中。将由此获得的溶液用二噁烷中的4M HCl(9.51mL, 38.0mmol)处理并在回流下搅拌2h。将混合物蒸发至干燥,然后与无水乙醇共沸。将所得半固体吸收于无水乙醇(30mL)中,通过添加三乙胺中和到pH=6-7,然后添加第二批三乙胺(0.530mL, 3.80mmol),之后添加二碳酸二叔丁基酯(0.830g, 3.80mmol)。将反应于室温下搅拌2h,然后于40℃下蒸发至干燥。将残余物分配在二氯甲烷与水之间,将有机相经 MgSO_4 干燥并在减压下浓缩。色谱(石油醚-乙酸乙酯;9:1,然后4:1)产生黄色油状产物。(产率:1.16g, 79%)。

[0999] 步骤3: (4S)-4-(3,5-二氟苯基)-2-(2-乙氧基-2-氧代乙酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯

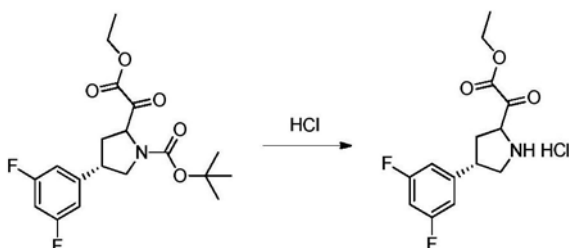
[1000]



[1001] 于室温下向 (4S)-4-(3,5-二氟苯基)-2-(2-乙氧基-1-羟基-2-氧代乙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯 (1.15g, 2.98mmol) 于无水二氯甲烷 (25mL) 中的搅拌溶液中一次性添加戴斯-马丁过碘烷 (三乙酸3-氧代-1 λ^5 -苯并[d][1,2]碘氧杂戊环-1,1,1 (3H)-三基酯) (1.266g, 2.98mmol) 并将混合物搅拌2h。将反应混合物在真空下浓缩,其后通过色谱(石油醚-乙酸乙酯;4:1)纯化残余物。产物分离为黄色油。(1.08g, 94%产率)。

[1002] 步骤4: 2-((4S)-4-(3,5-二氟苯基)吡咯烷-2-基)-2-乙醛酸乙酯盐酸盐

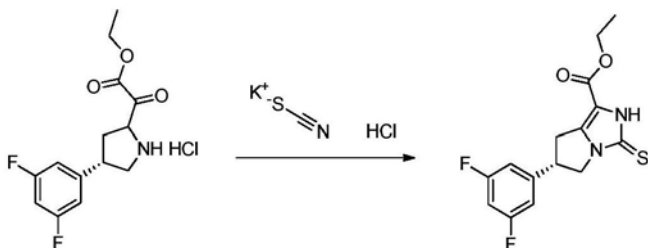
[1003]



[1004] 将 (4S)-4-(3,5-二氟苯基)-2-(2-乙氧基-2-氧代乙酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯 (0.4g, 1.043mmol) 于二噁烷中的4M HCl (5.22mL, 20.87mmol) 中的搅拌溶液于室温下搅拌4h。将反应混合物用二乙醚 (20mL) 和石油醚 (5mL) 的混合物稀释并搅拌30min,立刻收集所得沉淀,用二乙醚、石油醚洗涤并在真空下于50℃下干燥,以产生白色粉末状2-((4S)-4-(3,5-二氟苯基)吡咯烷-2-基)-2-乙醛酸乙酯盐酸盐。(产率:0.34g, 92%)。

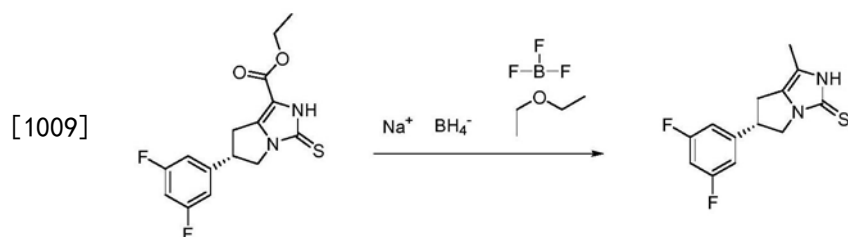
[1005] 步骤5: (S)-6-(3,5-二氟苯基)-3-硫酮-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-甲酸乙酯

[1006]



[1007] 将2-((4S)-4-(3,5-二氟苯基)吡咯烷-2-基)-2-乙醛酸乙酯盐酸盐 (0.33g, 1.032mmol)、6M HCl (0.086mL, 0.516mmol) 和硫氰酸钾 (0.110g, 1.135mmol) 于乙醇 (5mL) 和水 (5mL) 的混合物中的溶液在回流下搅拌30min。然后将反应冷却到室温,并收集所得固体,用乙醇和水 (1:1) 混合物洗涤,并在真空下于50℃下干燥,以产生白色固体状(S)-6-(3,5-二氟苯基)-3-硫酮-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-甲酸乙酯。(产率:0.28g, 84%)。

[1008] 步骤6: (S)-6-(3,5-二氟苯基)-1-甲基-6,7-二氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3(5H)-硫酮

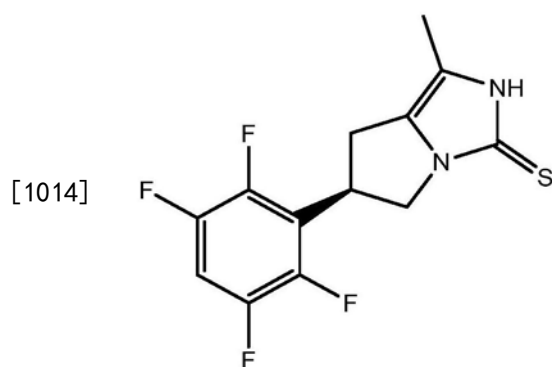


[1010] 向(S)-6-(3,5-二氟苯基)-3-硫酮-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-甲酸乙酯(0.1g,0.308mmol)于无水四氢呋喃(2mL)中的溶液中添加硼氢化钠(0.058g,1.542mmol),之后在冰水浴冷却下添加三氟化硼醚合物(0.195mL,1.542mmol)。将混合物升温到室温并搅拌16h。立刻将混合物再次冷却到0-5℃,并用2M HCl(1.233mL,2.467mmol)淬灭。在真空下去除有机溶剂,然后将残余物用乙酸乙酯萃取。将有机相经MgSO₄干燥,过滤并蒸发至干燥。色谱(石油醚-乙酸乙酯;1:1)产生白色粉末状(S)-6-(3,5-二氟苯基)-1-甲基-6,7-二氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3(5H)-硫酮(0.021g,0.079mmol,25.6%产率)。

[1011] ¹H NMR(DMSO-d₆):11.69(1H,br s),7.13(3H,m),5.76(1H,s),4.15(1H,dd,J=11.2,7.9Hz),4.07(1H,quin,J=7.8Hz),3.66(1H,dd,J=11.2,8.4Hz),3.18(1H,m),2.82(1H,ddd,J=15.0,8.9,1.3Hz),1.98(3H,s)。

[1012] ¹³C NMR(DMSO-d₆):163.3,163.2,161.7,161.6,155.1,145.7,145.7,145.6,127.8,115.4,110.8,110.7,110.6,110.6,102.6,102.5,102.3,50.0,46.5,30.0,9.4。

[1013] 实施例96: (R)-1-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮



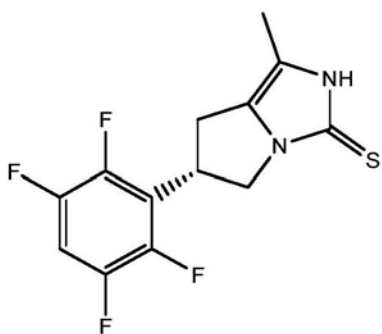
[1015] 化合物是以与实施例80类似的方式从(4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(2,3,5,6-四氟苯基)吡咯烷-2-甲酸和甲基碘化镁制备且分离为灰白色粉末。

[1016] ¹H NMR(DMSO-d₆):11.74(1H,br s),7.85(1H,m),4.49(1H,quin,J=8.5Hz),4.42(1H,m),4.15(1H,dd,J=11.6,9.2Hz),3.76(1H,dd,J=11.7,7.8Hz),3.27(1H,dd,J=15.6,9.2Hz),2.89(1H,dd,J=15.4,7.9Hz),1.97(3H,s)。

[1017] ¹³C NMR(DMSO-d₆):155.0,146.4,146.3,146.3,145.3,145.2,144.8,144.7,144.6,143.7,143.6,127.5,120.5,120.4,120.3,115.3,105.9,105.7,105.6,48.4,35.9,28.6,9.3。

[1018] 实施例97: (S)-1-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮

[1019]



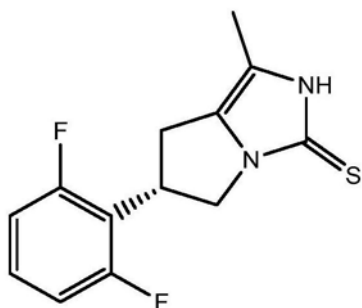
[1020] 化合物是以与实施例80类似的方式从(4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(2,3,5,6-四氟苯基)吡咯烷-2-甲酸和甲基碘化镁制备且分离为浅米色粉末。

[1021] ^1H NMR (DMSO- d_6) : 11.74 (1H, br s), 7.85 (1H, m), 4.49 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.15 (1H, dd, $J=11.6, 9.2\text{Hz}$), 3.76 (1H, dd, $J=11.7, 7.8\text{Hz}$), 3.27 (1H, dd, $J=15.6, 9.2\text{Hz}$), 2.89 (1H, dd, $J=15.4, 7.9\text{Hz}$), 1.97 (3H, s)。

[1022] ^{13}C NMR (DMSO- d_6) : 155, 146.4, 146.3, 146.3, 145.3, 145.2, 144.8, 144.7, 144.6, 143.7, 143.6, 127.5, 120.5, 120.4, 120.3, 115.3, 105.9, 105.7, 105.6, 48.7, 48.4, 35.9, 28.6, 9.3。

[1023] 实施例98: (S)-6-(2,6-二氟苯基)-1-甲基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮

[1024]



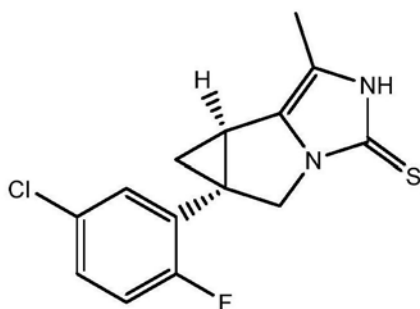
[1025] 化合物是以与实施例80类似的方式从(4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(2,6-二氟苯基)吡咯烷-2-甲酸和甲基碘化镁制备且分离为浅米色粉末。

[1026] ^1H NMR (DMSO- d_6) : 11.72 (1H, br s), 7.40 (1H, m), 7.13 (2H, m), 4.41 (1H, quin, $J=8.7\text{Hz}$), 4.12 (1H, br t, $J=10.1\text{Hz}$), 3.70 (1H, dd, $J=8.8, 10.8\text{Hz}$), 3.21 (1H, br dd, $J=15.3, 9.2\text{Hz}$), 2.84 (1H, br dd, $J=15.2, 8.6\text{Hz}$), 1.97 (3H, s)。

[1027] ^{13}C NMR (DMSO- d_6) : 161.6, 161.6, 160.0, 159.9, 155.0, 129.8, 129.7, 129.7, 127.8, 116.6, 116.5, 116.4, 115.2, 112.3, 112.2, 112.1, 112.1, 48.6, 35.4, 28.8, 9.3。

[1028] 实施例99: (5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-1-甲基-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮

[1029]



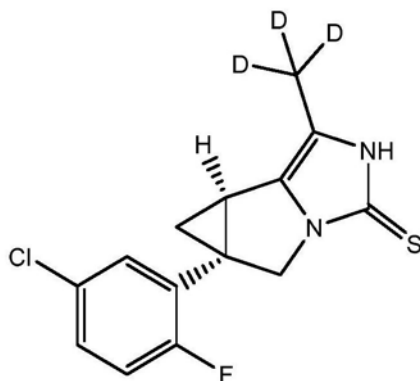
[1030] 化合物是以与实施例80类似的方式从(1S,5R)-1-(5-氯-2-氟苯基)-4-(甲氧基(甲基)氨甲酰基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯和甲基碘化镁制备。产物分离为米色固体。

[1031] ^1H NMR (DMSO- d_6) : 11.65 (1H, br s), 7.47 (1H, dd, $J=6.5, 2.6\text{Hz}$), 7.42 (1H, ddd, $J=8.8, 4.4, 2.7\text{Hz}$), 7.29 (1H, dd, $J=10.0, 8.9\text{Hz}$), 4.06 (1H, d, $J=11.7\text{Hz}$), 3.77 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 2.87 (1H, dd, $J=8.2, 4.3\text{Hz}$), 2.04 (3H, m), 1.64 (1H, dd, $J=8.1, 5.4\text{Hz}$), 1.12 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$)。

[1032] ^{13}C NMR (DMSO- d_6) : 161.3, 159.7, 155.7, 130.3, 130.1, 130.1, 129.3, 129.3, 129.0, 128.9, 128.3, 128.3, 117.6, 117.4, 114.8, 51.5, 51.5, 32.3, 22.3, 20.2, 9.4。

[1033] 实施例100: (5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-1-(甲基- d_3)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮

[1034]



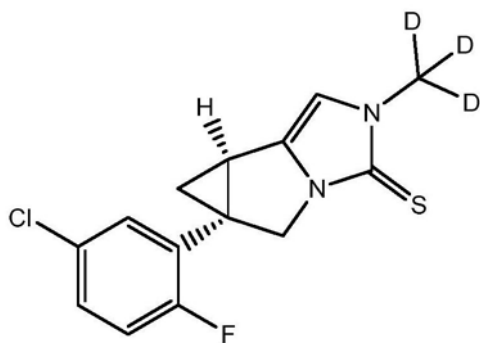
[1035] 化合物是以与实施例80类似的方式从(1S,5R)-1-(5-氯-2-氟苯基)-4-(甲氧基(甲基)氨甲酰基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯和甲基- d_3 -碘化镁制备。产物分离为浅橙色固体。

[1036] ^1H NMR (DMSO- d_6) : 11.65 (1H, s), 7.47 (1H, dd, $J=6.6, 2.8\text{Hz}$), 7.42 (1H, ddd, $J=8.8, 4.4, 2.7\text{Hz}$), 7.29 (1H, m), 4.06 (1H, d, $J=11.9\text{Hz}$), 3.77 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 2.87 (1H, dd, $J=8.3, 4.3\text{Hz}$), 1.64 (1H, dd, $J=8.3, 5.4\text{Hz}$), 1.12 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$)。

[1037] ^{13}C NMR (DMSO- d_6) : 161.3, 159.7, 155.7, 155.6, 130.3, 130.1, 130.1, 129.3, 129.3, 129.0, 128.9, 128.3, 128.3, 117.6, 117.4, 114.7, 114.6, 51.5, 51.5, 32.3, 22.3, 20.2。

[1038] 实施例101: (5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-(甲基- d_3)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮

[1039]



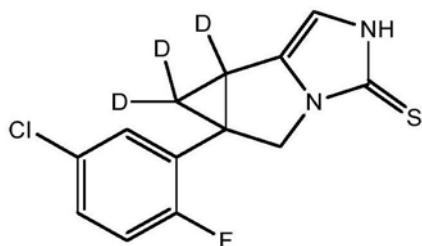
[1040] 化合物是以与实施例76类似的方式从(1R,5S)-5-(5-氯-2-氟苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-2-甲醛盐酸盐和异氰硫基甲烷-d₃制备且分离为黄色油。

[1041] ¹H NMR (DMSO-d₆) : 7.50 (1H, dd, J=6.5, 2.5Hz) , 7.43 (1H, m) , 7.30 (1H, t, J=9.5Hz) , 6.93 (1H, s) , 4.13 (1H, br d, J=12.0Hz) , 3.84 (1H, d, J=12.0Hz) , 2.92 (1H, dd, J=8.2, 4.1Hz) , 1.69 (1H, dd, J=8.3, 5.5Hz) , 1.17 (1H, t, J=4.8Hz) 。

[1042] ¹³C NMR (DMSO-d₆) : 161.3, 159.7, 157.2, 132.9, 130.2, 130.2, 129.4, 129.4, 128.7, 128.6, 128.3, 128.3, 117.6, 117.4, 110.4, 52.3, 52.3, 32, 22.1, 20.9。

[1043] 实施例102: 5a-(5-氯-2-氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮-6,6,6a-d₃

[1044]



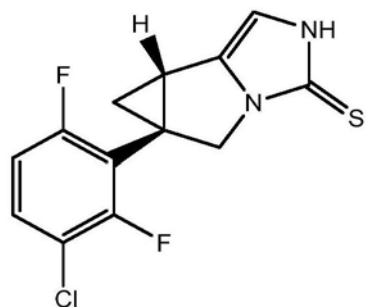
[1045] 化合物是以与实施例53类似的方式从2-(5-氯-2-氟苯基)乙腈和2-(氯甲基-d₂)环氧乙烷-2,3,3-d₃制备且分离为米色固体。

[1046] ¹H NMR (DMSO-d₆) : 11.76 (1H, br s) , 7.49 (1H, dd, J=6.5, 2.7Hz) , 7.43 (1H, ddd, J=8.8, 4.4, 2.8Hz) , 7.30 (1H, dd, J=10.0, 8.8Hz) , 6.68 (1H, d, J=2.3Hz) , 4.10 (1H, dd, J=12.0, 1.8Hz) , 3.81 (1H, d, J=12.0Hz) 。

[1047] ¹³C NMR (DMSO-d₆) : 161.3, 159.7, 156.6, 134.5, 130.2, 130.2, 129.4, 129.3, 128.8, 128.7, 128.3, 128.3, 117.6, 117.4, 106.2, 51.5, 51.4, 32.4, 21.6, 21.4, 21.2, 20.6, 20.5, 20.3。

[1048] 实施例103: (5aR,6aS)-5a-(3-氯-2,6-二氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮

[1049]

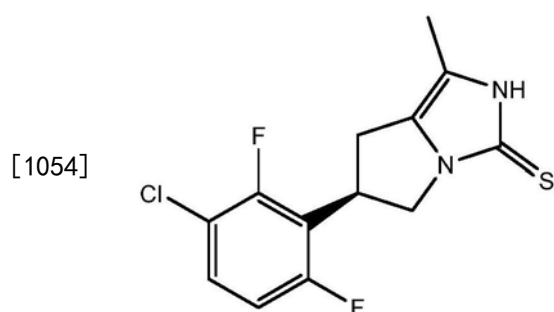


[1050] 化合物是以与实施例53类似的方式从2-(3-氯-2,6-二氟苯基)乙腈和(S)-2-(氯甲基)环氧乙烷制备且分离为米色固体。

[1051] ^1H NMR (DMSO- d_6) : 11.79 (1H, br s), 7.64 (1H, m), 7.21 (1H, t, $J=8.7\text{Hz}$), 6.71 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 4.05 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 3.76 (1H, d, $J=12.3\text{Hz}$), 2.76 (1H, dd, $J=8.4, 4.4\text{Hz}$), 1.69 (1H, dd, $J=8.2, 5.6\text{Hz}$), 1.30 (1H, t, $J=5.0\text{Hz}$)。

[1052] ^{13}C NMR (DMSO- d_6) : 161.3, 161.2, 159.6, 159.6, 157.8, 157.8, 156.6, 156.2, 156.1, 134.3, 130.3, 130.3, 117.1, 117.0, 116.8, 115.8, 115.7, 115.7, 115.6, 113.0, 112.9, 112.8, 112.8, 106.5, 51.4, 26.7, 21.6, 21.5。

[1053] 实施例104: (R)-6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-1-甲基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮

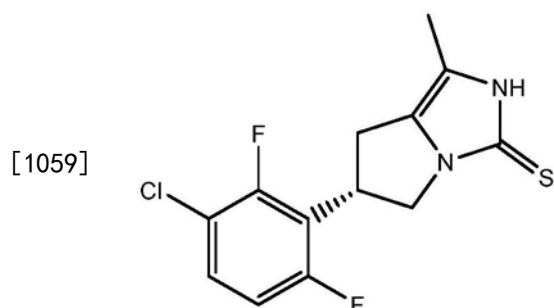


[1055] 化合物是以与实施例80类似的方式从(4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(3-氯-2,6-二氟苯基)吡咯烷-2-甲酸和甲基碘化镁制备且分离为灰白色粉末。

[1056] ^1H NMR (DMSO- d_6) : 11.73 (1H, br s), 7.61 (1H, td, $J=8.8, 5.6\text{Hz}$), 7.21 (1H, t, $J=9.5\text{Hz}$), 4.44 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.13 (1H, dd, $J=11.4, 9.2\text{Hz}$), 3.72 (1H, dd, $J=11.6, 7.9\text{Hz}$), 3.23 (1H, m), 2.84 (1H, dd, $J=15.5, 8.1\text{Hz}$), 1.97 (3H, s)。

[1057] ^{13}C NMR (DMSO- d_6) : 160.2, 160.1, 158.5, 158.5, 156.6, 156.5, 155, 154.9, 154.9, 129.7, 129.7, 127.7, 118.9, 118.7, 118.6, 116.1, 116.1, 116.0, 116.0, 115.2, 113.3, 113.3, 113.1, 113.1, 48.5, 35.8, 28.7, 9.4。

[1058] 实施例105: (S)-6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-1-甲基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮



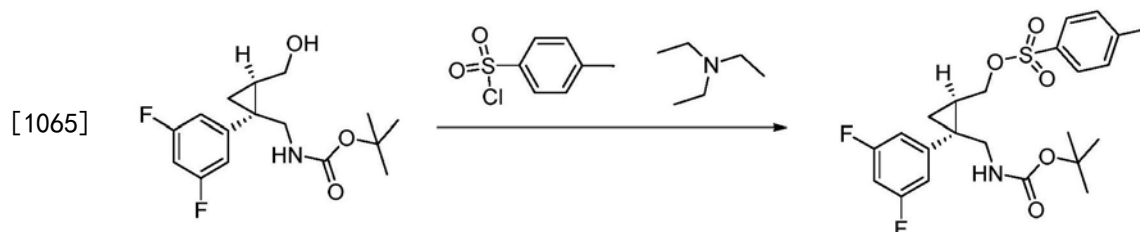
[1060] 化合物是以与实施例80类似的方式从(4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(3-氯-2,6-二氟苯基)吡咯烷-2-甲酸和甲基碘化镁制备且分离为浅米色粉末。

[1061] ^1H NMR (DMSO- d_6) : 11.73 (1H, br s), 7.61 (1H, td, $J=8.8, 5.6\text{Hz}$), 7.21 (1H, t, $J=9.5\text{Hz}$), 4.44 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.13 (1H, dd, $J=11.4, 9.2\text{Hz}$), 3.72 (1H, dd, $J=11.6, 7.9\text{Hz}$), 3.23 (1H, m), 2.84 (1H, dd, $J=15.5, 8.1\text{Hz}$), 1.97 (3H, s)。

[1062] ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 160.2, 160.1, 158.5, 158.5, 156.6, 156.5, 154.9, 154.9, 129.7, 129.6, 127.7, 118.9, 118.7, 118.6, 116.1, 116.1, 116.0, 115.9, 115.2, 113.3, 113.3, 113.1, 113.1, 48.5, 35.7, 28.7, 9.4。

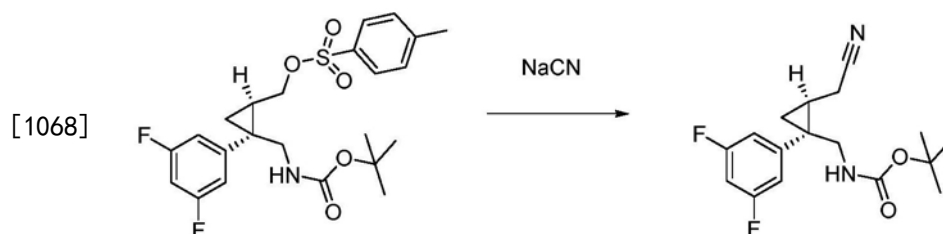
[1063] 实施例106: (5aS, 6aS)-5a-(3,5-二氟苯基)-2,5,5a,6,6a,7-六氢-3H-环丙[d]咪唑并[1,5-a]吡啶-3-硫酮

[1064] 步骤1: ((1R,2S)-4-甲苯磺酸2-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-2-(3,5-二氟苯基)环丙基)甲基酯



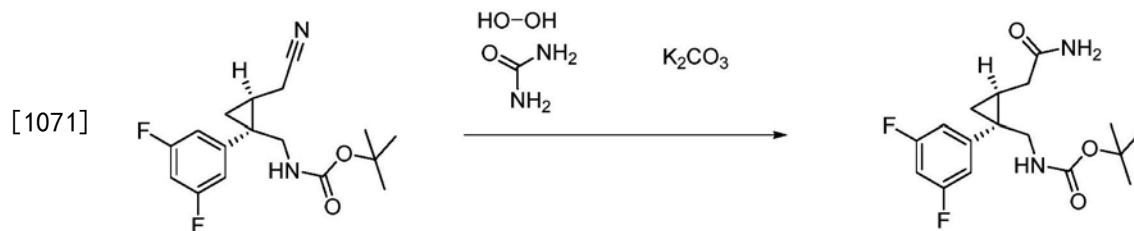
[1066] 向((1S,2R)-1-(3,5-二氟苯基)-2-(羟基甲基)环丙基)甲基氨基甲酸叔丁基酯(1.0g, 3.19mmol) (根据实施例53从2-(3,5-二氟苯基)乙腈和(R)-2-(氯甲基)环氧乙烷)制备)于无水二氯甲烷(10mL)中的搅拌溶液中添加三乙胺(0.89mL, 6.38mmol), 之后于0-5℃下在氮下添加N,N-二甲基吡啶-4-胺(0.039g, 0.319mmol)和甲苯磺酰氯(0.730g, 3.83mmol)。将混合物在冰中搅拌2h, 然后经30min自然升温到室温。立刻将混合物用碳酸氢钠溶液、10%柠檬酸洗涤, 然后经 MgSO_4 干燥且最后蒸发, 以产生浅褐色油状粗产物(1.37g, 73%产率)。

[1067] 步骤2: (((1S,2S)-2-(氰基甲基)-1-(3,5-二氟苯基)环丙基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯



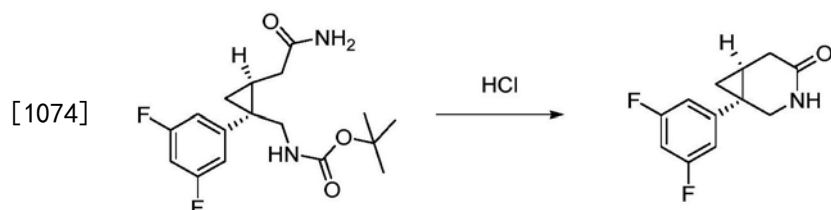
[1069] 向氰化钠(0.204g, 4.16mmol)于二甲基亚砜(12mL)中的溶液中添加((1R,2S)-4-甲苯磺酸2-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-2-(3,5-二氟苯基)环丙基)甲基酯(1.35g, 2.310mmol)并将混合物于室温下搅拌4h。然后将反应用水(30mL)稀释, 之后用二乙醚萃取。将有机相用盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥并蒸发至干燥。将所得油从石油醚结晶, 过滤并在真空下干燥, 以产生浅米色粉末状((1S,2S)-2-(氰基甲基)-1-(3,5-二氟苯基)环丙基)甲基氨基甲酸叔丁基酯(0.57g, 77%产率)。

[1070] 步骤3: (((1S,2S)-2-(2-氨基-2-氧代乙基)-1-(3,5-二氟苯基)环丙基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯



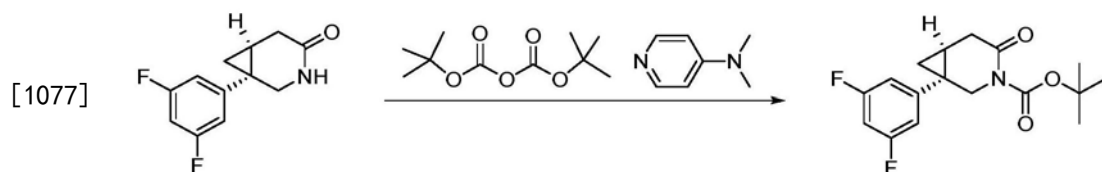
[1072] 向((1*S*,2*S*)-2-(氰基甲基)-1-(3,5-二氟苯基)环丙基)甲基氨基甲酸叔丁基酯(1.69g,5.24mmol)于丙酮(30mL)和水(10mL)的混合物中的溶液中添加脲过氧化氢加成复合物(2.466g,26.2mmol),之后添加碳酸钾(0.145g,1.049mmol)并将混合物于室温下搅拌20h。然后在真空下去除丙酮并将残余物分配在水与乙酸乙酯和石油醚(1:1)混合物之间。将有机相经MgSO₄干燥并蒸发至干燥,以产生无色油状标题产物(1.98g,100%产率)。

[1073] 步骤4:(1*S*,6*S*)-1-(3,5-二氟苯基)-3-氮杂二环[4.1.0]庚-4-酮



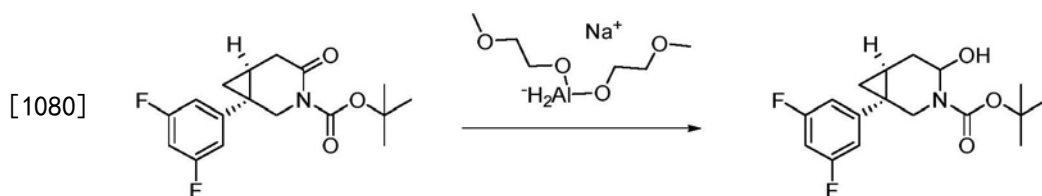
[1075] 将((1*S*,2*S*)-2-(2-氨基-2-氧代乙基)-1-(3,5-二氟苯基)环丙基)甲基氨基甲酸叔丁基酯(1.78g,5.23mmol)在回流下与2M HCl(39mL,78mmol)一起搅拌2h。立刻将混合物蒸发至干燥,然后与无水乙醇共沸。将油状残余物溶解于无水乙醇(80mL)中,之后添加于二噁烷中的4M HCl(13.0mL,52.1mmol)。将由此获得的溶液在回流下搅拌30min并蒸发至干燥。将残余物吸收于甲醇(20mL)中,然后通过添加于甲醇中的25%甲醇钠将pH调节到9-10。将混合物于50-55℃下搅拌过夜。然后在真空下去除甲醇,并将残余物从水结晶。收集所得固体,用水洗涤并干燥,以产生米色粉末状(1*S*,6*S*)-1-(3,5-二氟苯基)-3-氮杂二环[4.1.0]庚-4-酮(0.9g,77%产率)。

[1076] 步骤5:(1*S*,6*S*)-1-(3,5-二氟苯基)-4-氧代-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁基酯



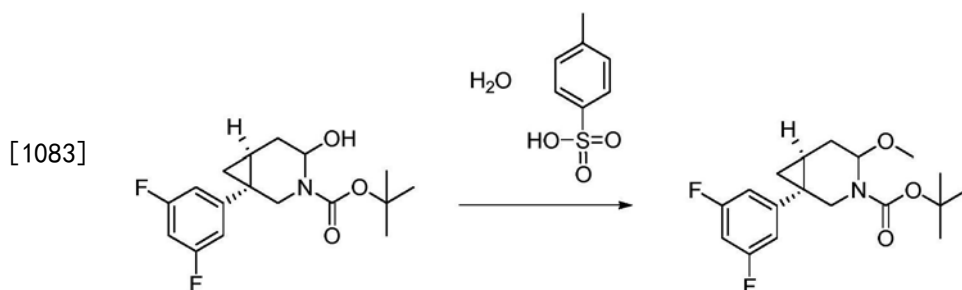
[1078] 于室温下向(1*S*,6*S*)-1-(3,5-二氟苯基)-3-氮杂二环[4.1.0]庚-4-酮(0.88g,3.94mmol)和N,N-二甲基吡啶-4-胺(0.482g,3.94mmol)于无水二氯甲烷(3mL)中的溶液中逐份添加二碳酸二叔丁基酯(1.291g,5.91mmol)。将混合物于室温下搅拌4h,然后用二氯甲烷稀释到50mL且最后用10%柠檬酸(25mL)洗涤。将有机相经MgSO₄干燥,在硅胶垫上过滤,然后将滤液蒸发至干燥,以产生浅米色粉末状(1*S*,6*S*)-1-(3,5-二氟苯基)-4-氧代-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁基酯(1.18g,93%产率)。

[1079] 步骤6:(1*S*,6*S*)-1-(3,5-二氟苯基)-4-羟基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁基酯



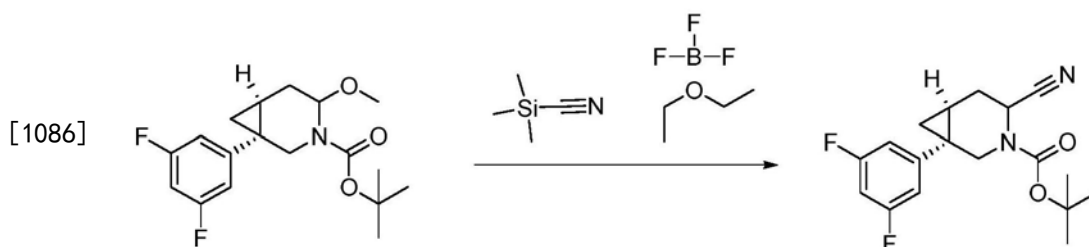
[1081] 于0-5℃下向(1S,6S)-1-(3,5-二氟苯基)-4-氧代-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁基酯(1.17g,3.62mmol)于无水二乙醚(18mL)和四氢呋喃(6mL)的混合物中的溶液中滴加于甲苯中的65%RED-Al(双(2-甲氧基乙氧基)铝(III)氢化钠)(2.17mL,7.24mmol)并将混合物在氮下搅拌30min。然后将混合物用饱和碳酸氢钠冷溶液淬灭并于环境下搅拌30min。分离有机相,并用二乙醚萃取水相。将合并的有机相经MgSO₄干燥并蒸发至干燥,以产生黄色油状(1S,6S)-1-(3,5-二氟苯基)-4-羟基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁基酯(1.15g,98%产率)。

[1082] 步骤7(1S,6S)-1-(3,5-二氟苯基)-4-甲氧基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁基酯



[1084] 于室温下向(1S,6S)-1-(3,5-二氟苯基)-4-羟基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁基酯(1.14g,3.50mmol)于甲醇(35mL)中的溶液中添加4-甲苯磺酸水合物(0.067g,0.350mmol)并将溶液搅拌24h。立刻将混合物用1M氢氧化钠(0.35mL,0.350mmol)中和并蒸发至干燥。将残余物吸收于石油醚和乙酸乙酯(4:1)混合物中,然后在石油醚-乙酸乙酯(9:1)混合物中进行色谱处理,以产生无色油状(1S,6S)-1-(3,5-二氟苯基)-4-甲氧基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁基酯(0.71g,60%产率)。

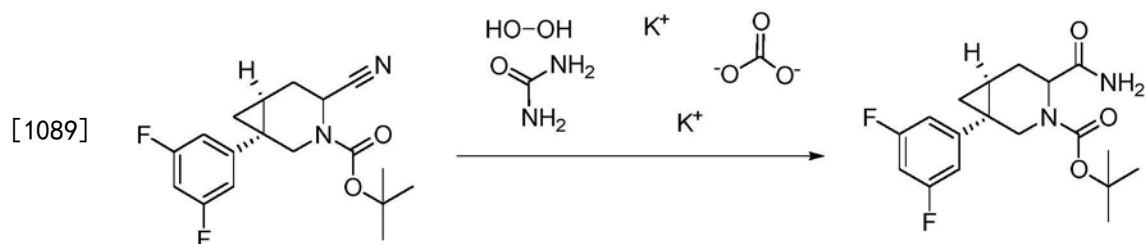
[1085] 步骤8(1S,6S)-4-氰基-1-(3,5-二氟苯基)-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁基酯



[1087] 向(1S,6S)-1-(3,5-二氟苯基)-4-甲氧基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁基酯(0.71g,2.092mmol)于无水二氯甲烷(15mL)中的溶液中添加三甲基硅烷甲腈(0.561mL,4.18mmol),之后于-70℃下添加三氟化硼醚合物(0.58mL,4.60mmol)。将混合物在冷却下搅拌4h,然后用碳酸氢钠水溶液淬灭并升温到室温。将有机相经MgSO₄干燥并蒸发至干燥。石油醚-乙酸乙酯;9:1)色谱,得到无色油状产物(0.095g,13%)。

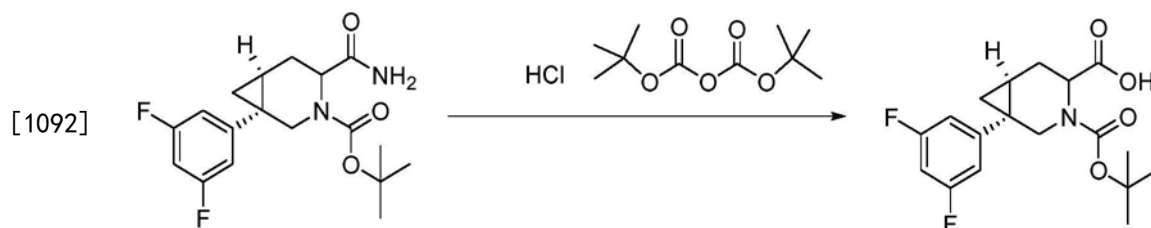
[1088] 步骤9(1S,6S)-4-氨甲酰基-1-(3,5-二氟苯基)-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-甲酸

叔丁基酯



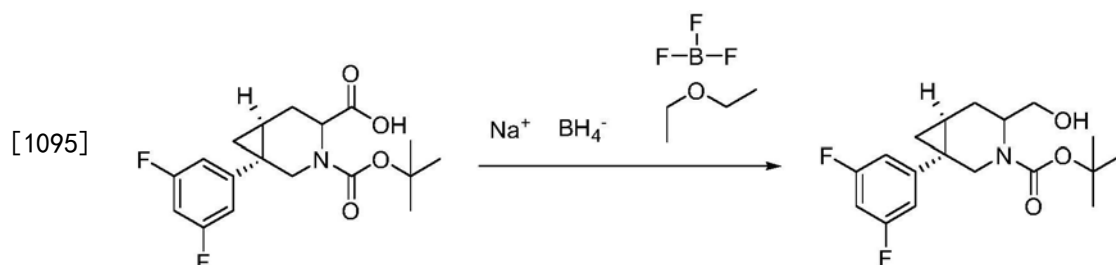
[1090] 向(1S,6S)-4-氰基-1-(3,5-二氟苯基)-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁基酯(0.09g,0.269mmol)于丙酮(1.5mL)和水(0.5mL)的混合物中的溶液中添加脲过氧化氢加成复合物(0.127g,1.346mmol),之后添加碳酸钾(0.0074mg,0.054mmol)并将溶液于室温下搅拌16h。然后在真空下去除丙酮,将油状残余物用水(2mL)稀释,然后用石油醚-乙酸乙酯(1:1)混合物萃取。将有机相经MgSO₄干燥并蒸发至干燥,以产生(1S,6S)-4-氨甲酰基-1-(3,5-二氟苯基)-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁基酯(0.09g,95%产率)。

[1091] 步骤10 (1S,6S)-3-(叔丁氧基羰基)-1-(3,5-二氟苯基)-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-4-甲酸



[1093] 将(1S,6S)-4-氨甲酰基-1-(3,5-二氟苯基)-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁基酯(0.09g,0.255mmol)于2M HCl(1.92mL,3.83mmol)中的悬浮液在回流下搅拌3h。将反应混合物在真空下浓缩,将残余物溶解于水中,然后通过添加1M氢氧化钠(0.511mL,0.511mmol)将pH调节到7。将溶液浓缩到2mL,之后添加甲醇(2mL)和二碳酸二叔丁基酯(0.123g,0.562mmol)。将混合物搅拌45min,其后添加第二批二碳酸二叔丁基酯(0.347g,1.592mmol)并将反应搅拌1h。立刻在真空下去除甲醇,将残余物用水(10mL)稀释并用石油醚洗涤。通过添加2M HCl将水相酸化到pH=2,然后用二氯甲烷萃取。将有机相经MgSO₄干燥,过滤并蒸发至干燥,以产生灰白色粉末状产物(0.07g,78%产率)。

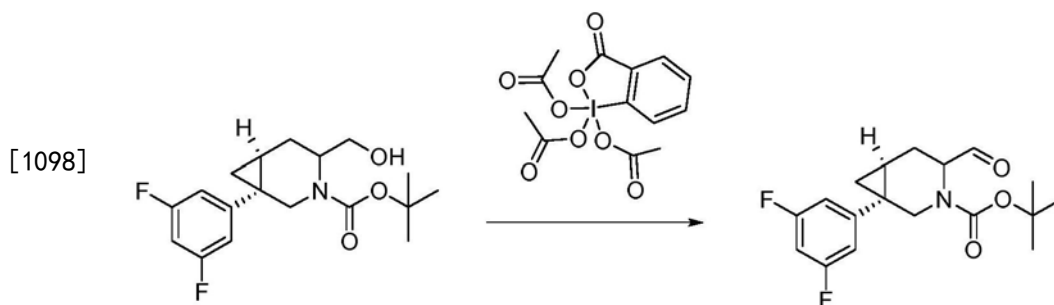
[1094] 步骤11 (1S,6S)-1-(3,5-二氟苯基)-4-(羟基甲基)-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁基酯



[1096] 于0-5℃下向(1S,6S)-3-(叔丁氧基羰基)-1-(3,5-二氟苯基)-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-4-甲酸(0.07g,0.198mmol)于乙酸异丙基酯(1.5mL)中的溶液中添加硼氢化钠(0.018g,0.475mmol),之后添加三氟化硼醚合物(0.075mL,0.594mmol)。将混合物在冷却

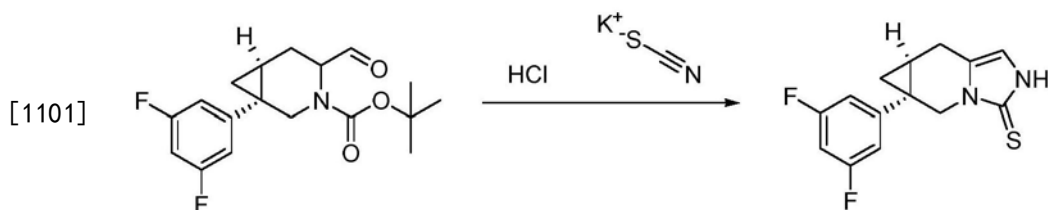
下搅拌2h,然后添加第二批硼氢化钠(0.018g,0.475mmol)和三氟化硼醚合物(0.075mL,0.594mmol)。在冷却下搅拌30min后,将反应混合物用1M氢氧化钠(1.070mL,1.070mmol)淬灭并于室温下搅拌30min。将有机相分离,经MgSO₄干燥并蒸发至干燥,以产生白色粉末状(1S,6S)-1-(3,5-二氟苯基)-4-(羟基甲基)-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁基酯(0.066g,98%产率)。

[1097] 步骤12 (1S,6S)-1-(3,5-二氟苯基)-4-甲酰基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁基酯



[1099] 向(1S,6S)-1-(3,5-二氟苯基)-4-(羟基甲基)-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁基酯(0.066g,0.194mmol)于无水二氯甲烷(2mL)中的溶液中一次性添加戴斯-马丁过碘烷(三乙酸3-氧代-1 λ^5 -苯并[d][1,2]碘氧杂戊环-1,1,1(3H)-三基酯)(0.082g,0.194mmol),以产生澄清溶液。将混合物于室温下搅拌2h,然后在真空下浓缩。色谱(石油醚-乙酸乙酯;9:1,然后4:1)产生黄色油状(1S,6S)-1-(3,5-二氟苯基)-4-甲酰基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁基酯(0.054g,82%产率)。

[1100] 步骤13 (5aS,6aS)-5a-(3,5-二氟苯基)-2,5,5a,6,6a,7-六氢-3H-环丙[d]咪唑并[1,5-a]吡啶-3-硫酮



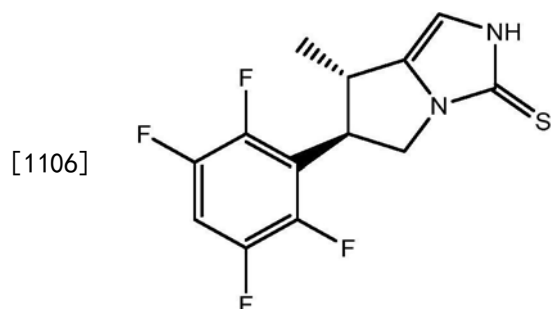
[1102] 将(1S,6S)-1-(3,5-二氟苯基)-4-甲酰基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁基酯(0.054g,0.160mmol)于二噁烷中的4M HCl(0.6mL,2.401mmol)中的溶液于室温下搅拌2h。然后将混合物用石油醚(10mL)稀释并搅拌1h。将所得油状沉淀溶解于乙醇(1mL)和水(1mL)混合物中,然后添加硫氰酸钾(0.017g,0.176mmol),之后添加6M HCl(0.013mL,0.080mmol)并将溶液在回流下搅拌1h。在冷却到室温时产物结晶。然后将混合物于室温下搅拌30min,收集晶体并用乙醇-水(1:1)混合物洗涤,以产生浅米色粉末状(5aS,6aS)-5a-(3,5-二氟苯基)-5a,6,6a,7-四氢-2H-环丙[d]咪唑并[1,5-a]吡啶-3(5H)-硫酮(0.023g,0.083mmol,52%产率)。

[1103] ¹H NMR(DMSO-d₆):12.06(1H,br s),7.15(3H,m),6.71(1H,t,J=1.8Hz),4.61(1H,d,J=13.1Hz),3.92(1H,d,J=13.1Hz),3.11(1H,ddd,J=2.0,3.3,15.9Hz),2.99(1H,dd,J=2.2,15.9Hz),1.68(1H,m),1.05(1H,dd,J=8.9,5.8Hz),0.52(1H,t,J=5.7Hz)。

[1104] ¹³C NMR(DMSO-d₆):163.4,163.3,161.7,161.7,159.4,147.2,147.2,147.1,

123.9, 110.9, 110.9, 110.8, 110.7, 110.1, 102.4, 102.3, 102.1, 44.3, 23.5, 20.5, 18.6, 11.6。

[1105] 实施例107: (6R, 7S) -7-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮

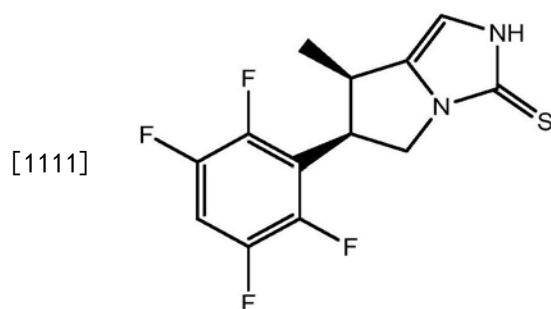


[1107] 化合物是以与实施例58类似的方式从(E)-1,2,4,5-四氟-2-(2-硝基乙烯基)苯和2-甲基丙二酸二乙基酯使用4-((S)-羟基((1S,2R,4S,5R)-5-乙烯基奎宁-2-基)甲基)喹啉-6-醇作为催化剂(CAS编号70877-75-7)制备。标题化合物分离为灰白色粉末。

[1108] ^1H NMR (DMSO- d_6): 11.87 (1H, br s), 7.89 (1H, m), 6.70 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 4.20 (1H, dd, $J=$), 4.04 (1H, q, $J=9.1\text{Hz}$), 3.84 (1H, dd, $J=11.2, 9.4\text{Hz}$), 3.40 (1H, m), 1.23 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$)。

[1109] ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 156.0, 146.5, 146.4, 146.3, 145.6, 145.5, 144.8, 144.8, 144.7, 144.0, 143.8, 136.7, 118.4, 118.3, 118.2, 106.7, 106.2, 106.1, 105.9, 47.5, 44.6, 37.6, 17.1。

[1110] 实施例108: (6R, 7R) -7-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮



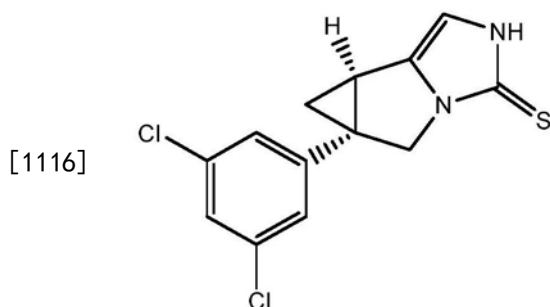
[1112] 化合物是以与实施例58类似的方式从(E)-1,2,4,5-四氟-2-(2-硝基乙烯基)苯和2-甲基丙二酸二乙基酯使用4-((S)-羟基((1S,2R,4S,5R)-5-乙烯基奎宁-2-基)甲基)喹啉-6-醇作为催化剂(CAS编号70877-75-7)制备。标题化合物分离为浅米色粉末。

[1113] ^1H NMR (DMSO- d_6): 11.77 (1H, br s), 7.86 (1H, m), 6.63 (1H, m), 4.56 (1H, td, $J=8.5, 4.4\text{Hz}$), 4.19 (1H, dd, $J=12.3, 8.3\text{Hz}$), 4.04 (1H, dd, $J=12.3, 4.4\text{Hz}$), 3.74 (1H, quin, $J=7.2\text{Hz}$), 0.87 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$)。

[1114] ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 155.8, 146.4, 146.3, 146.2, 145.5, 145.4, 144.8, 144.7, 144.6, 143.8, 143.7, 137.2, 118.7, 118.5, 118.4, 106.2, 106.0, 105.9, 105.7, 47.7, 41.7, 34.3, 14.2。

[1115] 实施例109: (5aS, 6aR) -5a-(3,5-二氯苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并

[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮

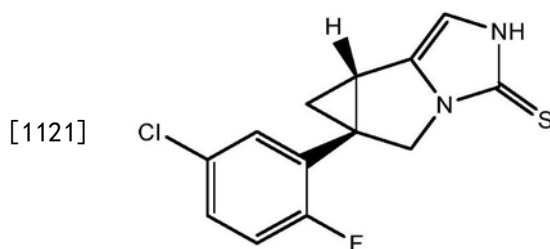


[1117] 化合物是以与实施例53类似的方式从2-(3,5-二氯苯基)乙腈和(R)-2-(氯甲基)环氧乙烷制备且分离为黄色固体。

[1118] ^1H NMR (DMSO- d_6): 11.74 (1H, br s), 7.49 (1H, t, $J=1.8\text{Hz}$), 7.44 (2H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 6.67 (1H, s), 4.24 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 4.02 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.03 (1H, dd, $J=8.4, 4.3\text{Hz}$), 1.68 (1H, dd, $J=8.4, 5.3\text{Hz}$), 1.16 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$)。

[1119] ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 156.8, 144.4, 134.6, 134.2, 126.4, 105.9, 50.8, 36.3, 24.9, 22.6。

[1120] 实施例110: (5aR,6aS)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮



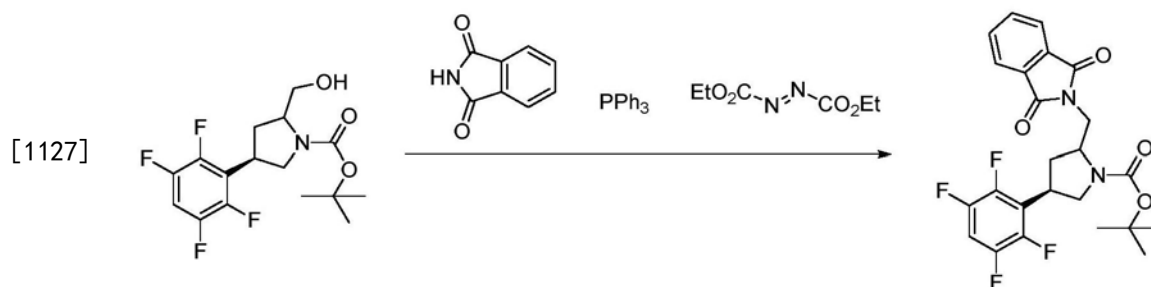
[1122] 化合物是以与实施例53类似的方式从2-(5-氯-2-氟苯基)乙腈和(S)-2-(氯甲基)环氧乙烷制备且分离为米色固体。

[1123] ^1H NMR (DMSO- d_6): 11.76 (1H, br s), 7.49 (1H, dd, $J=6.5, 2.7\text{Hz}$), 7.43 (1H, ddd, $J=8.8, 4.4, 2.7\text{Hz}$), 7.30 (1H, dd, $J=10.0, 8.8\text{Hz}$), 6.69 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 4.10 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.81 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 2.89 (1H, dd, $J=8.3, 4.2\text{Hz}$), 1.67 (1H, dd, $J=8.4, 5.4\text{Hz}$), 1.17 (1H, t, $J=4.7\text{Hz}$)。

[1124] ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 161.3, 159.7, 156.6, 134.6, 130.2, 130.1, 129.4, 129.3, 128.8, 128.7, 128.3, 128.3, 117.6, 117.4, 106.2, 51.5, 51.5, 32.6, 22.1, 20.9。

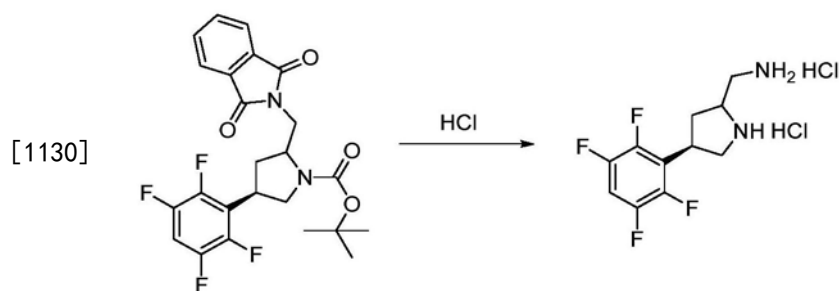
[1125] 实施例111: (6R)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)四氢-1H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮

[1126] 步骤1: (4R)-2-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)甲基)-4-(2,3,5,6-四氟苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯



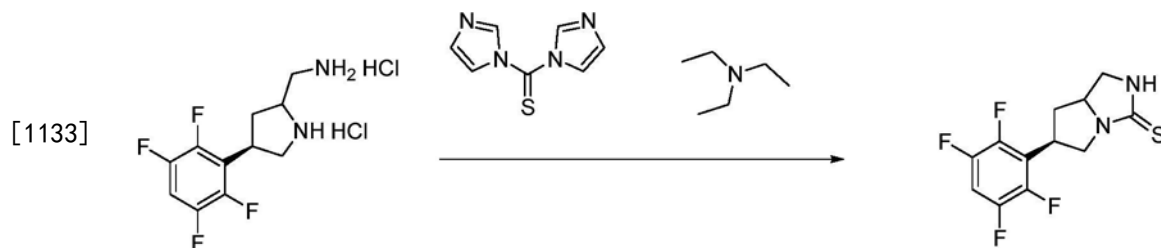
[1128] 在氮下于0-5℃下在搅拌下向(4R)-2-(羟基甲基)-4-(2,3,5,6-四氟苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(类似于实施例58的步骤10)(0.49g, 1.262mmol)、酞酰亚胺(0.312g, 2.121mmol)和三苯基膦(0.546g, 2.083mmol)于四氢呋喃(10mL)中的搅拌溶液中滴加(E)-二氮烯-1,2-二甲酸二乙基酯(0.32mL, 2.02mmol)。将混合物自然升温到室温并搅拌64h。然后将混合物在真空下蒸发至干燥并通过色谱(石油醚-乙酸乙酯;9:1,然后4:1)纯化残余物,以产生泡沫状(4R)-2-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)甲基)-4-(2,3,5,6-四氟苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(0.502g, 83%产率)。

[1129] 步骤2: ((4R)-4-(2,3,5,6-四氟苯基)吡咯烷-2-基)甲胺二盐酸盐



[1131] 将(4R)-2-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)甲基)-4-(2,3,5,6-四氟苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(0.49g, 1.024mmol)和8M HCl(16mL, 128mmol)的混合物在回流下搅拌7h。然后将溶液冷却到室温并蒸发至干燥。将残余物在四氢呋喃中制成浆液,收集所得固体,用四氢呋喃和石油醚洗涤,并在真空下于50℃下干燥,以产生白色粉末状((4R)-4-(2,3,5,6-四氟苯基)吡咯烷-2-基)甲胺二盐酸盐(0.265g, 81%产率)。

[1132] 步骤3: (6R)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)六氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮



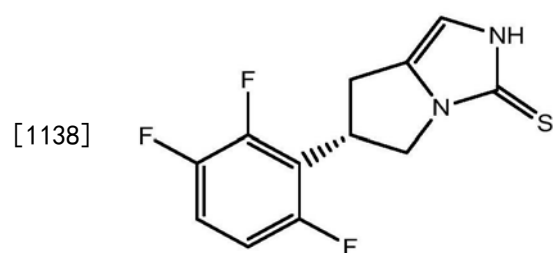
[1134] 在搅拌下向((4R)-4-(2,3,5,6-四氟苯基)吡咯烷-2-基)甲胺二盐酸盐(0.24g, 0.747mmol)和三乙胺(0.229mL, 1.644mmol)于无水四氢呋喃(7.5mL)中的混合物中逐份添加二(1H-咪唑-1-基)甲烷硫酮(0.133g, 0.747mmol)并将混合物于室温下搅拌30min。然后在真空下去除四氢呋喃,利用超声波处理将残余物悬浮于1M HCl(20mL)中。收集由此获得的固体,用水洗涤并在真空下于50℃下干燥。通过短的硅胶垫在乙酸乙酯-二氯甲烷混合物中过滤粗产物,以产生白色粉末状(6R)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)四氢-1H-吡咯并[1,2-c]咪

唑-3(2H)-硫酮(0.12g,55%产率)。

[1135] ^1H NMR (DMSO- d_6): 8.87 (0.7H, s), 8.62 (0.3H, s), 7.80 (1H, m), 4.44 (0.7H, dd, $J=11.9, 8.5\text{Hz}$), 4.29 (0.7H, qd, $J=8.2, 2.9\text{Hz}$), 4.21 (0.3H, m), 3.93 (0.6H, m), 3.71 (1H, m), 3.55 (1H, m), 3.45 (0.3H, dd, $J=10.5, 3.7\text{Hz}$), 3.39 (0.7H, m), 3.12 (0.7H, dd, $J=11.7, 8.9\text{Hz}$), 2.18 (1H, m), 2.06 (0.7H, m), 1.73 (0.3H, m)。

[1136] ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 186.5, 186.3, 146.4, 146.3, 146.2, 145.2, 145.1, 144.8, 144.7, 144.6, 143.6, 143.5, 121.5, 121.4, 121.3, 120.9, 120.8, 120.7, 105.4, 105.3, 105.2, 105.2, 105.1, 105.0, 62.7, 60.8, 52.2, 51.1, 47.4, 36.6, 35.9, 34.2, 31.7。

[1137] 实施例112: (S)-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮

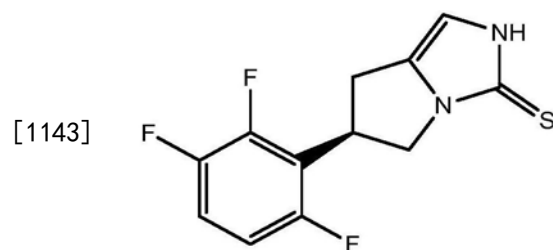


[1139] 化合物是以与实施例59类似的方式从(E)-2,3,6-三氟-5-(2-硝基乙烯基)苯使用4-(R)-羟基((1S,2S,4S,5R)-5-乙烯基奎宁-2-基)甲基)喹啉-6-醇作为催化剂(CAS编号524-63-0)制备且分离为浅卡其色粉末。

[1140] ^1H NMR (DMSO- d_6): 11.85 (1H, br s), 7.47 (1H, qd, $J=9.5, 4.9\text{Hz}$), 7.18 (1H, tdd, $J=9.6, 9.6, 3.8, 1.9\text{Hz}$), 6.63 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 4.49 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.19 (1H, dd, $J=11.3, 9.4\text{Hz}$), 3.75 (1H, dd, $J=11.6, 7.8\text{Hz}$), 3.32 (1H, dd, $J=15.9, 9.3\text{Hz}$), 2.94 (1H, dd, $J=15.9, 7.8\text{Hz}$)。

[1141] ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 157.0, 156.9, 155.9, 155.4, 155.3, 155.3, 155.3, 149.1, 149.1, 149.0, 149.0, 147.6, 147.5, 147.5, 147.4, 147.4, 147.3, 146, 145.9, 145.9, 145.9, 132.2, 119, 118.9, 118.9, 118.8, 116.5, 116.5, 116.4, 116.3, 112.0, 112.0, 112.0, 111.9, 111.8, 111.8, 111.8, 111.8, 106.6, 48.5, 35.7, 29.5。

[1142] 实施例113: (R)-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮



[1144] 化合物是以与实施例58类似的方式从(E)-2,3,6-三氟-5-(2-硝基乙烯基)苯使用4-(S)-羟基((1S,2R,4S,5R)-5-乙烯基奎宁-2-基)甲基)喹啉-6-醇作为催化剂(CAS编号70877-75-7)制备且分离为浅卡其色粉末。

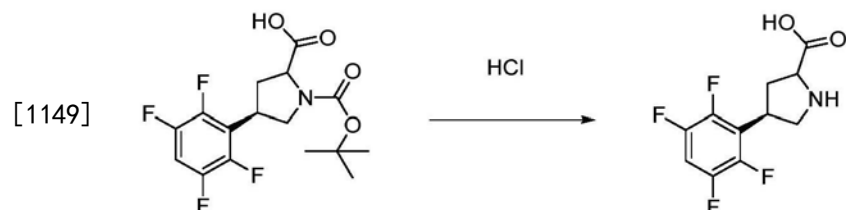
[1145] ^1H NMR (DMSO- d_6): 11.84 (1H, br s), 7.46 (1H, qd, $J=9.5, 5.1\text{Hz}$), 7.17 (1H, ddt, $J=1.9, 3.9, 9.8\text{Hz}$), 6.62 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 4.48 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.17 (1H, dd, $J=$

11.3, 9.4Hz), 3.74 (1H, dd, J=11.6, 7.9Hz), 3.31 (1H, dd, J=9.6, 16Hz), 2.93 (1H, dd, J=15.8, 7.9Hz)。

[1146] ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 157, 157, 156.9, 156.9, 155.9, 155.4, 155.4, 155.3, 155.3, 149.1, 149.1, 149, 149, 147.6, 147.6, 147.5, 147.4, 147.4, 147.3, 146, 146, 145.9, 145.9, 132.2, 119, 118.9, 118.9, 118.8, 116.5, 116.5, 116.4, 116.3, 112, 112, 112, 112, 111.9, 111.8, 111.8, 111.8, 106.6, 48.5, 35.7, 29.5。

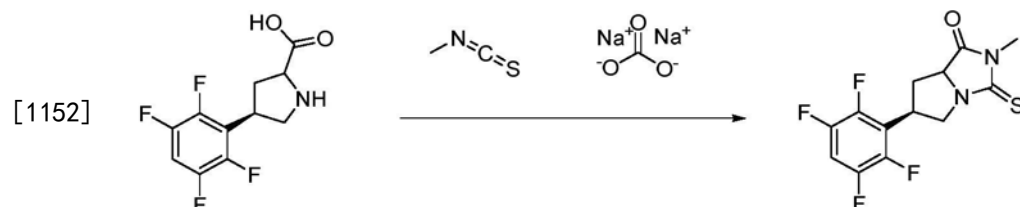
[1147] 实施例114: (R)-2-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮

[1148] 步骤1: (4R)-4-(2,3,5,6-四氟苯基)吡咯烷-2-甲酸



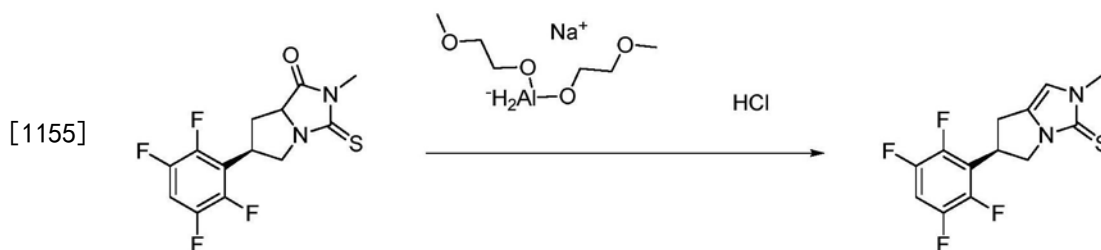
[1150] 将(4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(2,3,5,6-四氟苯基)吡咯烷-2-甲酸(0.45g, 1.239mmol) (类似于实施例58的步骤10) 于2M HCl (9.29mL, 18.58mmol) 中的悬浮液在回流下搅拌2h。立刻在真空下浓缩混合物, 将残余物溶解于水中, 然后利用5M氢氧化钠将pH调节到7。收集所得沉淀, 用水洗涤并干燥, 以产生灰白色粉末状(4R)-4-(2,3,5,6-四氟苯基)吡咯烷-2-甲酸(0.2g, 61%产率)。

[1151] 步骤2: (6R)-2-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-侧硫基六氢-1H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-酮



[1153] 向(4R)-4-(2,3,5,6-四氟苯基)吡咯烷-2-甲酸(0.18g, 0.684mmol) 于0.5M碳酸钠(10.94mL, 5.47mmol) 和二噁烷(11mL) 中的溶液中添加异硫氰酸甲酯(0.100g, 1.368mmol)。将混合物于室温下搅拌1h, 然后于50-60℃下加热, 以产生澄清溶液。立刻将反应自然冷却到室温, 然后通过添加浓HCl酸化到pH=1-2。将反应在回流下加热1h, 然后蒸发到约5mL体积并在静置时分离的油状产物结晶。立刻将混合物用水(10mL) 稀释, 于0-5℃下搅拌30min, 收集所得固体, 用水洗涤并在真空下干燥, 以产生淡奶油色粉末状(6R)-2-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-侧硫基六氢-1H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-酮(0.20g, 92%产率)。

[1154] 步骤3: (R)-2-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮

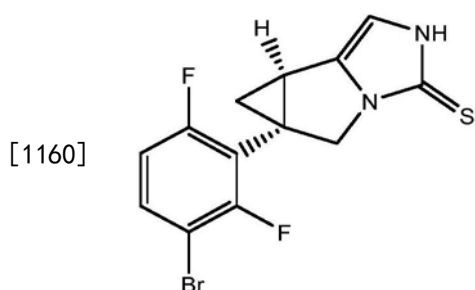


[1156] 于0-5℃下在氮下向(6R)-2-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-侧硫基六氢-1H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-酮(0.17g,0.534mmol)于无水四氢呋喃(3mL)中的溶液中滴加于甲苯中的65%RED-Al(双(2-甲氧基乙氧基)铝(III)钠氢化物)(0.104mL,0.347mmol)并将混合物在冷却下搅拌30min。立刻将混合物用浓HCl(0.445mL,5.34mmol)淬灭,并自然升温到室温并搅拌1h。然后蒸除溶剂,并将残余物吸收于乙酸乙酯中。将有机相经MgSO₄干燥,过滤并蒸发至干燥。色谱(石油醚-乙酸乙酯;2:1,然后1:1)得到白色粉末状(R)-2-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-6,7-二氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3(5H)-硫酮(0.094g,58%产率)。

[1157] ¹H NMR(DMSO-d₆):7.86(1H,m),6.88(1H,s),4.52(1H,quin,J=8.4Hz),4.23(1H,dd,J=11.4,9.5Hz),3.83(1H,dd,J=11.7,7.5Hz),3.36(1H,dd,J=9.4,16.1Hz),3.34(3H,s),2.99(1H,dd,J=16.1,7.6Hz)。

[1158] ¹³C NMR(DMSO-d₆):156.5,146.4,146.4,146.3,146.3,146.2,145.3,145.3,145.3,145.3,145.2,145.2,145.2,144.8,144.8,144.7,144.7,144.7,144.6,144.6,143.7,143.7,143.7,143.6,143.6,143.6,130.4,120.6,120.5,120.4,110.8,105.9,105.7,105.6,49.3,35,34.1,29.4。

[1159] 实施例115: (5aS,6aR)-5a-(3-溴-2,6-二氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮

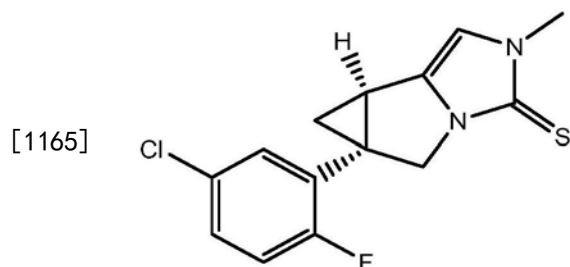


[1161] 化合物是以与实施例53类似的方式从2-(3-溴-2,6-二氟苯基)乙腈和(R)-2-(氯甲基)环氧乙烷制备且分离为白色固体。

[1162] ¹H NMR(DMSO-d₆):11.78(1H,s),7.74(1H,td,J=8.4,5.9Hz),7.16(1H,dt,J=1,9.2Hz),6.71(1H,d,J=2.2Hz),4.05(1H,d,J=12.2Hz),3.75(1H,d,J=12.2Hz),2.75(1H,dd,J=8.4,4.4Hz),1.69(1H,dd,J=8.3,5.6Hz),1.29(1H,t,J=4.9Hz)。

[1163] ¹³C NMR(DMSO-d₆):162,161.9,160.3,160.3,158.9,158.8,157.2,157.2,156.6,134.4,133.1,133.1,117.1,117,116.8,113.5,113.5,113.4,113.4,106.6,103.8,103.7,103.6,103.6,51.4,26.8,21.8,21.6。

[1164] 实施例116: (5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮

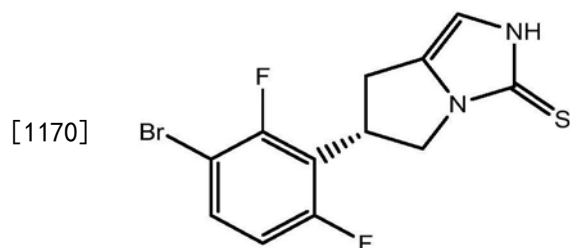


[1166] 化合物是以与实施例114类似的方式从(1R,5S)-3-(叔丁氧基羰基)-5-(5-氯-2-氟苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-2-甲酸制备且分离为浅米色固体。

[1167] ^1H NMR (DMSO- d_6) : 7.50 (1H, dd, $J=6.5, 2.7\text{Hz}$) , 7.43 (1H, ddd, $J=8.8, 4.4, 2.7\text{Hz}$) , 7.30 (1H, dd, $J=9.9, 8.9\text{Hz}$) , 6.93 (1H, s) , 4.13 (1H, d, $J=11.9\text{Hz}$) , 3.84 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$) , 2.92 (1H, dd, $J=8.4, 4.2\text{Hz}$) , 1.69 (1H, dd, $J=8.4, 5.4\text{Hz}$) , 1.17 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$) 。

[1168] ^{13}C NMR (DMSO- d_6) : 161.3, 159.7, 157.2, 132.9, 130.2, 130.2, 129.4, 129.4, 128.7, 128.6, 128.3, 128.3, 117.6, 117.4, 110.4, 52.3, 52.3, 34.1, 31.9, 22.1, 20.9。

[1169] 实施例117: (S)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮

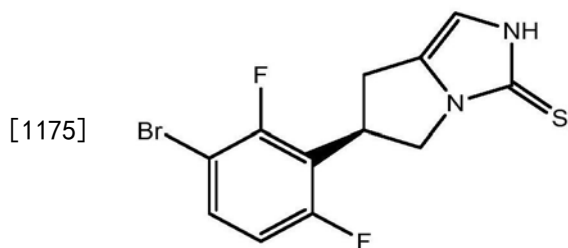


[1171] 通过如针对实施例59所述的类似程序将(E)-1-溴-2,4-二氟-3-(2-硝基乙烯基)苯(使用4-((R)-羟基((1S,2S,4S,5R)-5-乙烯基奎宁-2-基)甲基)喹啉-6-醇作为催化剂(CAS编号524-63-0))转化成(S)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮且产物分离为浅卡其色粉末。

[1172] ^1H NMR (DMSO- d_6) : 11.85 (1H, br s) , 7.72 (1H, ddd, $J=8.9, 8.1, 5.8\text{Hz}$) , 7.16 (1H, t, $J=9.4\text{Hz}$) , 6.63 (1H, s) , 4.50 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$) , 4.17 (1H, dd, $J=11.5, 9.3\text{Hz}$) , 3.74 (1H, dd, $J=11.7, 7.7\text{Hz}$) , 3.31 (1H, dd, $J=16.1, 9.5\text{Hz}$) , 2.92 (1H, dd, $J=15.9, 7.8\text{Hz}$) 。

[1173] ^{13}C NMR (DMSO- d_6) : 160.8, 160.8, 159.2, 159.1, 157.6, 157.5, 155.9, 155.9, 155.8, 132.5, 132.4, 132.3, 118.9, 118.8, 118.6, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 106.6, 104.1, 104.1, 103.9, 103.9, 48.6, 35.7, 29.5。

[1174] 实施例118: (R)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮

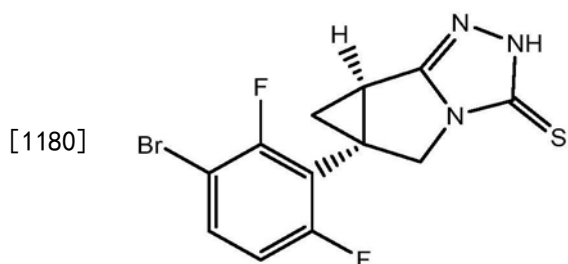


[1176] 通过如针对实施例58所述的类似程序将(E)-3-溴-2,6-二氟-5-(2-硝基乙烯基)苯(使用4-((S)-羟基((1S,2R,4S,5R)-5-乙烯基奎宁-2-基)甲基)喹啉-6-醇作为催化剂(CAS编号70877-75-7))转化成(R)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮且产物分离为浅米色粉末。

[1177] ^1H NMR (DMSO- d_6): 11.85 (1H, br s), 7.72 (1H, ddd, $J=8.9, 8.1, 5.8\text{Hz}$), 7.16 (1H, t, $J=9.4\text{Hz}$), 6.63 (1H, s), 4.50 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.17 (1H, dd, $J=11.5, 9.3\text{Hz}$), 3.74 (1H, dd, $J=11.7, 7.7\text{Hz}$), 3.31 (1H, dd, $J=16.1, 9.5\text{Hz}$), 2.92 (1H, dd, $J=15.9, 7.8\text{Hz}$)。

[1178] ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 160.8, 160.8, 159.2, 159.1, 157.6, 157.5, 155.9, 155.9, 155.8, 132.5, 132.4, 132.3, 118.9, 118.8, 118.6, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 106.6, 104.1, 104.1, 103.9, 103.9, 48.6, 35.7, 29.5。

[1179] 实施例119: (5aS,6aR)-5a-(3-溴-2,6-二氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-3(2H)-硫酮

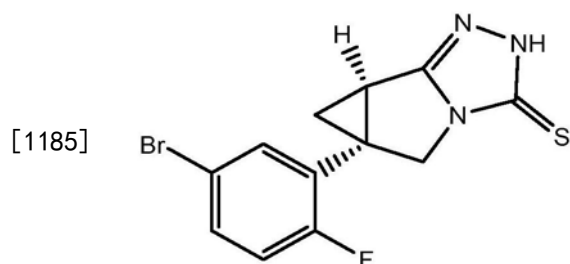


[1181] 化合物是以与实施例60类似的方式从(((1S,2R)-1-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-(羟基甲基)环丙基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯制备且分离为粉色固体。

[1182] ^1H NMR (DMSO- d_6): 13.29 (1H, s), 7.78 (1H, td, $J=8.5, 5.9\text{Hz}$), 7.18 (1H, td, $J=9.2, 1.3\text{Hz}$), 4.12 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 3.85 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 2.94 (1H, dd, $J=8.8, 4.3\text{Hz}$), 1.81 (1H, dd, $J=8.8, 5.9\text{Hz}$), 1.67 (1H, d, $J=4.7\text{Hz}$)。

[1183] ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 163.6, 161.8, 161.8, 160.2, 160.2, 158.8, 158.7, 157.6, 157.1, 157.1, 133.5, 133.5, 116.1, 116.0, 115.9, 113.6, 113.5, 113.4, 113.4, 103.8, 103.8, 103.6, 103.6, 49.5, 27.4, 20.1, 19.7。

[1184] 实施例120: (5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-3(2H)-硫酮

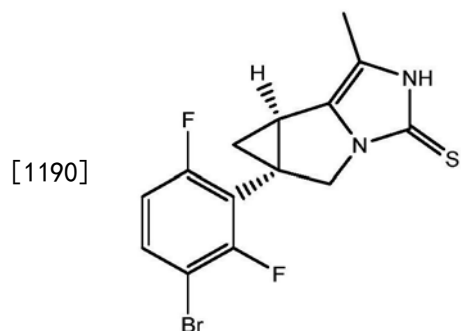


[1186] 化合物是以与实施例60类似的方式从((1S,2R)-1-(5-溴-2-氟苯基)-2-(羟基甲基)环丙基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯制备且分离为灰褐色固体。

[1187] ^1H NMR (DMSO- d_6) : 7.69 (1H, dd, $J=6.7, 2.5\text{Hz}$) , 7.58 (1H, ddd, $J=8.8, 4.5, 2.6\text{Hz}$) , 7.26 (1H, dd, $J=10.0, 8.8\text{Hz}$) , 4.15 (1H, d, $J=11.9\text{Hz}$) , 3.87 (1H, d, $J=11.9\text{Hz}$) , 3.08 (1H, dd, $J=8.9, 4.0\text{Hz}$) , 1.78 (1H, dd, $J=8.7, 5.6\text{Hz}$) , 1.51 (1H, dd, $J=4.3, 5.5\text{Hz}$) 。

[1188] ^{13}C NMR (DMSO- d_6) : 163.6, 161.8, 160.1, 157.9, 133.2, 133.2, 132.7, 132.7, 128.3, 128.1, 118.0, 117.9, 116.2, 49.7, 33, 20.6, 19.1。

[1189] 实施例121: (5aS,6aR)-5a-(3-溴-2,6-二氟苯基)-1-甲基-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮

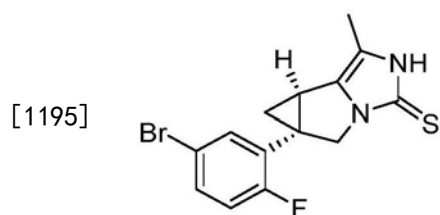


[1191] 化合物是以与实施例80类似的方式从2-(5-溴-2,6-二氟苯基)乙腈和(R)-2-(氯甲基)环氧乙烷制备且分离为白色固体。

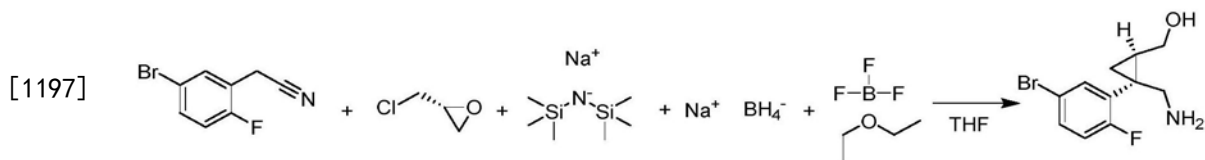
[1192] ^1H NMR (DMSO- d_6) : 11.68 (1H, br s) , 7.74 (1H, td, $J=8.4, 5.9\text{Hz}$) , 7.15 (1H, td, $J=9.2, 1.2\text{Hz}$) , 4.01 (1H, d, $J=12.3\text{Hz}$) , 3.71 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$) , 2.72 (1H, dd, $J=8.3, 4.5\text{Hz}$) , 2.05 (3H, s) , 1.65 (1H, dd, $J=8.2, 5.6\text{Hz}$) , 1.25 (1H, t, $J=5.0\text{Hz}$) 。

[1193] ^{13}C NMR (DMSO- d_6) : 161.9, 161.9, 160.3, 160.2, 158.8, 158.8, 157.2, 157.1, 155.7, 133.0, 133.0, 130.0, 117.2, 117.1, 115.1, 113.5, 113.3, 103.7, 103.7, 103.6, 51.4, 26.5, 21.8, 20.9, 9.4。

[1194] 实施例122: (5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-1-甲基-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮

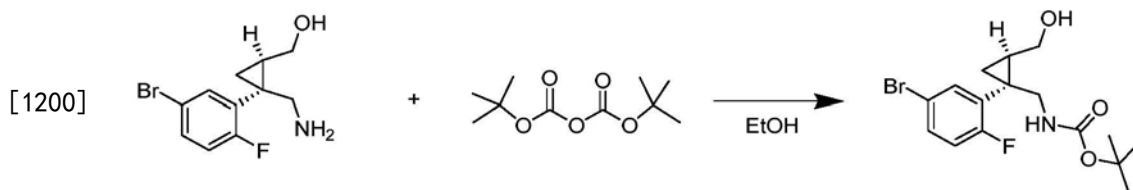


[1196] 步骤1: ((1R,2S)-2-(氨基甲基)-2-(5-溴-2-氟苯基)环丙基)甲醇



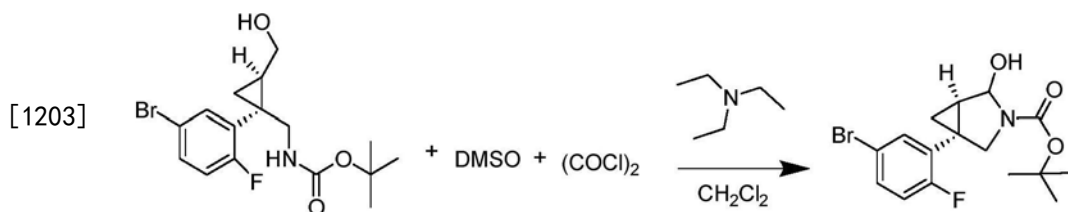
[1198] 于室温下在惰性气氛下向2-(5-溴-2-氟苯基)乙腈(10g, 46.7mmol)于无水四氢呋喃(100mL)中的搅拌溶液中添加(R)-2-(氯甲基)环氧乙烷(4.38mL, 56.1mmol), 然后将反应冷却到0℃并滴加于四氢呋喃中的2M双(三甲基硅基)胺化钠(40.9mL, 82mmol), 保持温度介于0-5℃之间。立刻使获得的红色混合物升温到室温并搅拌3h。将反应用无水四氢呋喃(100mL)稀释, 冷却到0℃并添加硼氢化钠(7.07g, 187mmol), 之后滴加三氟化硼醚合物(23.68mL, 187mmol)。将混合物自然升温到室温并搅拌过夜。然后将获得的浅黄色悬浮液冷却到0℃并小心地用2M HCl(140mL, 280mmol)淬灭。在真空下蒸除四氢呋喃, 将水相用二乙醚(弃去)洗涤, 然后碱化到pH=10(3M NaOH)并用二氯甲烷萃取。将有机相经MgSO₄干燥, 过滤并蒸发, 以留下黄色油。产率: 11.75g, 73%。

[1199] 步骤2: ((1S, 2R)-1-(5-溴-2-氟苯基)-2-(羟基甲基)环丙基)甲基氨基甲酸叔丁基酯



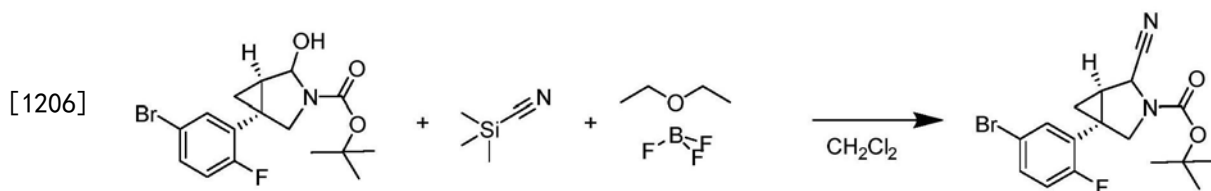
[1201] 向((1R, 2S)-2-(氨基甲基)-2-(5-溴-2-氟苯基)环丙基)甲醇(11.75g, 42.9mmol)于乙醇(145mL)中的冰冷却的溶液中添加二碳酸二叔丁基酯(9.35g, 42.9mmol)。将溶液于室温下搅拌4h。然后蒸发溶剂并在管柱上分离残余物。标题化合物分离为黄色泡沫。产率: 10.1g, 56%。

[1202] 步骤3: (1S, 5R)-1-(5-溴-2-氟苯基)-4-羟基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯



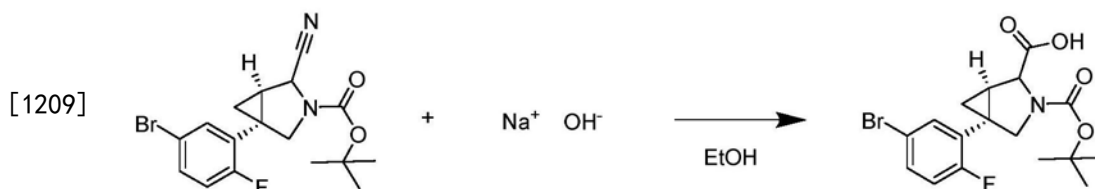
[1204] 于-78℃下经30min向乙二酰氯(2.60mL, 29.7mmol)于无水二氯甲烷(62.8mL)中的搅拌溶液中滴加DMSO(4.21mL, 59.4mmol)于无水二氯甲烷(12.5mL)中的溶液。将反应混合物在冷却下搅拌5min, 然后经30min滴加((1S, 2R)-1-(5-溴-2-氟苯基)-2-(羟基甲基)环丙基)甲基氨基甲酸叔丁基酯(10.1g, 27.0mmol)于无水二氯甲烷(25mL)中的溶液。将混合物于-78℃下搅拌1h, 然后添加三乙胺(18.8mL, 135mmol)。将反应逐渐升温到室温并搅拌2h。立刻将混合物用水洗涤三次, 经MgSO₄干燥, 过滤并蒸发, 以产生黄色油。产率: 10.1g, 85%。

[1205] 步骤4: (1S, 5R)-1-(5-溴-2-氟苯基)-4-氰基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯



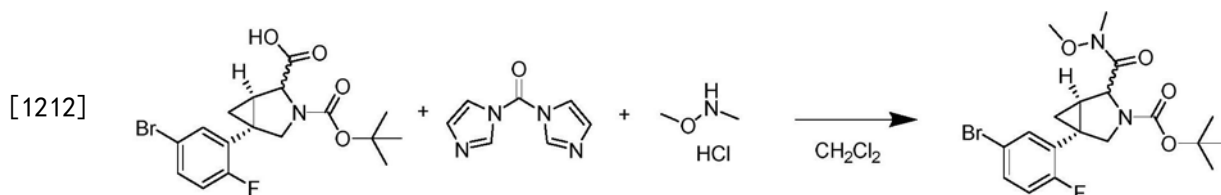
[1207] 于室温下在惰性气氛下向 (1S,5R)-1-(5-溴-2-氟苯基)-4-羟基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯 (10.1g, 27.1mmol) 于无水二氯甲烷 (133mL) 中的搅拌溶液中添加三甲基硅烷甲腈 (9.71mL, 72.4mmol)。然后, 将溶液冷却到 -78℃ 并滴加三氟化硼合二乙醚 (10.08mL, 80.0mmol)。将反应混合物于 -78℃ 下搅拌 4h, 然后添加 NaHCO₃ 的饱和溶液并将混合物升温到室温。分离有机相并用二氯甲烷萃取水相。将合并的有机相经 MgSO₄ 干燥, 过滤并蒸发, 以产生 10.3g 黄色油。产率: 85%。

[1208] 步骤5: (1R,5S)-5-(5-溴-2-氟苯基)-3-(叔丁氧基羰基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-2-甲酸



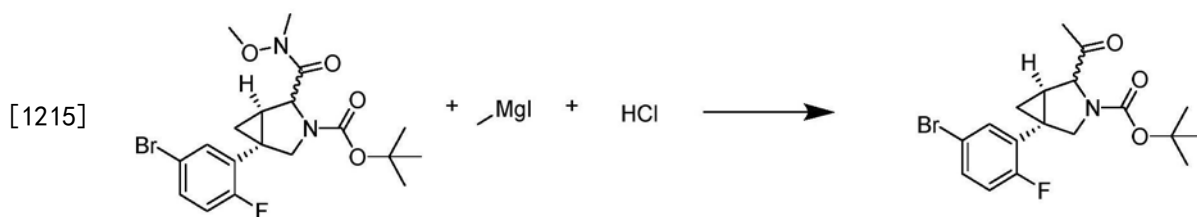
[1210] 于室温下向 (1S,5R)-1-(5-溴-2-氟苯基)-4-氰基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯 (10.3g, 27.0mmol) 于乙醇 (93mL) 中的搅拌溶液中添加 3M NaOH 溶液 (45mL, 135mmol)。将溶液于 80℃ 下加热 3h, 然后将反应冷却到室温, 蒸发乙醇并用 2N HCl 溶液酸化水相, 过滤出所得固体, 溶解于二氯甲烷-异丙醇 (7:3) 混合物中。将有机相经 MgSO₄ 干燥, 过滤并蒸发, 以产生黄色半固体状标题化合物。产率: 10.5g, 78%。

[1211] 步骤6: (1S,5R)-1-(5-溴-2-氟苯基)-4-(甲氧基(甲基)氨甲酰基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯



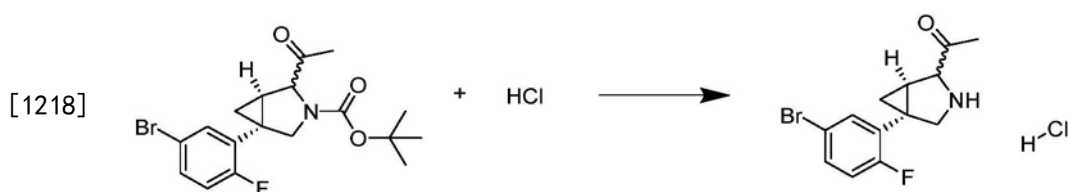
[1213] 在氮下向 ((1R,5S)-5-(5-溴-2-氟苯基)-3-(叔丁氧基羰基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-2-甲酸 (2.5g, 6.25mmol) 于无水二氯甲烷 (36mL) 中的搅拌溶液中逐份添加二(1H-咪唑-1-基)甲酮 (1.215g, 7.50mmol) 并将反应搅拌 30min。立刻添加 N,0-二甲基羟胺盐酸盐 (0.731g, 7.50mmol) 并将混合物搅拌过夜。然后将反应混合物用二氯甲烷稀释 (约到 60mL) 并用水洗涤。将有机相经 MgSO₄ 干燥, 过滤并蒸发, 以产生黄色油状标题化合物。产率: 1.57g, 45%。

[1214] 步骤7: (1S,5R)-4-乙酰基-1-(5-溴-2-氟苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯



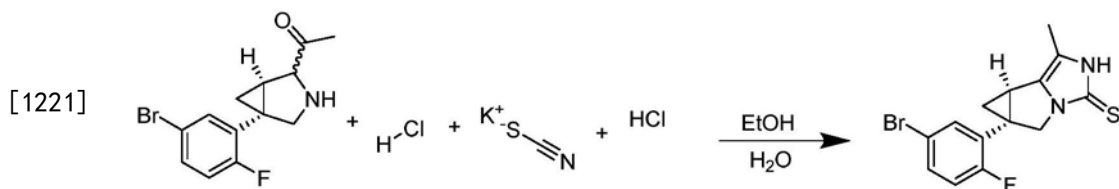
[1216] 于0℃下向(1S,5R)-1-(5-溴-2-氟苯基)-4-(甲氧基(甲基)氨甲酰基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯(1.57g,3.54mmol)于无水四氢呋喃(15mL)中的搅拌溶液中滴加甲基碘化镁(3.54mL,10.62mmol)。将反应混合物在冷却下搅拌1h,然后通过添加1M HCl(14.17mL,14.17mmol)淬灭。将混合物用乙酸乙酯-石油醚(1:1)混合物萃取。将有机相用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并蒸发,以产生1.34g黄色油。产率:86%。

[1217] 步骤8:1-((1R,5S)-5-(5-溴-2-氟苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-2-基)乙-1-酮盐酸盐



[1219] 向(1S,5R)-4-乙酰基-1-(5-溴-2-氟苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯(1.33g,3.34mmol)中的搅拌溶液中添加于二噁烷中的4M HCl(6.68mL,26.7mmol),然后将混合物于室温下搅拌2h。立刻添加二乙醚并将混合物蒸发至干燥,以产生橙色油。产率:1.2g,91%。

[1220] 步骤9:(5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-1-甲基-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮



[1222] 向1-((1R,5S)-5-(5-溴-2-氟苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-2-基)乙酮盐酸盐(1.1g,3.29mmol)于乙醇(13.5mL)和水(13.5mL)混合物中的搅拌溶液中添加硫氰酸钾(0.351g,3.62mmol),之后添加浓HCl(0.135mL,1.644mmol)。将溶液回流加热1h。将反应冷却到室温,然后去除乙醇。将水相用二氯甲烷萃取,将有机相经MgSO₄干燥,过滤并蒸发。在二氯甲烷-甲醇混合物进行色谱,得到米色泡沫状标题化合物。产率:0.9g,77%。

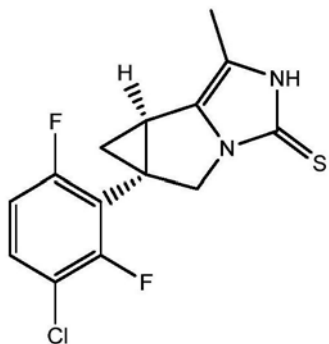
[1223] ¹H NMR(DMSO-d₆):11.65(1H,s),7.59(1H,dd,J=6.7,2.5Hz),7.55(1H,ddd,J=8.7,4.5,2.6Hz),7.24(1H,dd,J=10.1,8.7Hz),4.05(1H,d,J=12.0Hz),3.76(1H,d,J=12.0Hz),2.87(1H,dd,J=8.3,4.3Hz),2.04(3H,s),1.64(1H,dd,J=8.2,5.3Hz),1.12(1H,t,J=4.8Hz)。

[1224] ¹³C NMR(DMSO-d₆):161.8,160.2,155.7,132.9,132.9,132.3,132.2,130.2,129.4,129.3,118,117.8,116.2,116.2,114.8,51.5,51.5,32.2,22.2,20.2,9.3。

[1225] 实施例123:(5aS,6aR)-5a-(3-氯-2,6-二氟苯基)-1-甲基-5,5a,6,6a-四氢环丙

烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮

[1226]



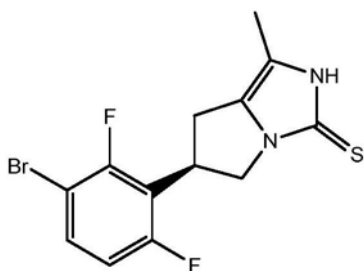
[1227] 化合物是以与实施例122类似的方式从2-(3-氯-2,6-二氟苯基)乙腈制备。产物分离为米色固体。

[1228] ^1H NMR (DMSO- d_6) : 11.68 (1H, s), 7.63 (1H, td, $J=8.6, 5.8\text{Hz}$), 7.21 (1H, t, $J=8.6\text{Hz}$), 4.01 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 3.72 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 2.73 (1H, dd, $J=8.2, 4.4\text{Hz}$), 2.05 (3H, s), 1.65 (1H, dd, $J=8.2, 5.6\text{Hz}$), 1.25 (1H, t, $J=5.0\text{Hz}$)。

[1229] ^{13}C NMR (DMSO- d_6) : 161.2, 161.2, 159.6, 159.6, 157.8, 157.8, 156.2, 156.1, 155.7, 130.3, 130.2, 129.9, 117.2, 117.1, 117, 115.7, 115.7, 115.6, 115.6, 115.1, 112.9, 112.9, 112.8, 112.8, 51.4, 26.4, 21.7, 20.8, 9.4。

[1230] 实施例124: (R)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-1-甲基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮

[1231]



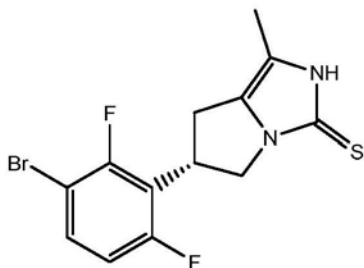
[1232] 化合物是以与实施例129类似的方式从3-溴-2,6-二氟苯甲醛制备且分离为米色粉末。

[1233] ^1H NMR (DMSO- d_6) : 11.73 (1H, br s), 7.72 (1H, ddd, $J=8.9, 8.1, 5.8\text{Hz}$), 7.16 (1H, m), 4.44 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.13 (1H, dd, $J=11.5, 9.2\text{Hz}$), 3.71 (1H, dd, $J=11.6, 7.9\text{Hz}$), 3.23 (1H, dd, $J=15.5, 9.3\text{Hz}$), 2.84 (1H, dd, $J=15.4, 8.1\text{Hz}$), 1.97 (3H, s)。

[1234] ^{13}C NMR (DMSO- d_6) : 160.8, 160.8, 159.2, 159.1, 157.5, 157.5, 155.9, 155.8, 155, 132.4, 132.4, 127.7, 118.8, 118.7, 118.6, 115.1, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 104.1, 104, 103.9, 103.9, 48.5, 35.8, 28.7, 9.3。

[1235] 实施例125: (S)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-1-甲基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮

[1236]



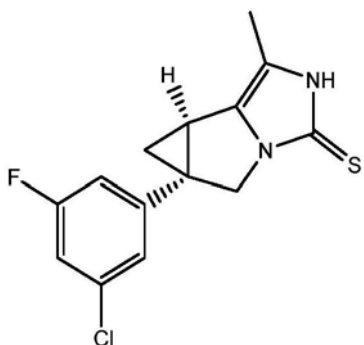
[1237] 化合物是以与实施例129类似的方式从3-溴-2,6-二氟苯甲醛使用4-((R)-羟基((1S,2S,4S,5R)-5-乙烯基奎宁-2-基)甲基)喹啉-6-醇作为催化剂(CAS编号524-63-0)制备且分离为米色粉末。

[1238] ^1H NMR (DMSO- d_6): 11.72 (1H, br s), 7.72 (1H, ddd, $J=8.9, 8.1, 5.8\text{Hz}$), 7.16 (1H, m), 4.44 (1H, t, $J=8.7\text{Hz}$), 4.13 (1H, dd, $J=11.5, 9.2\text{Hz}$), 3.71 (1H, dd, $J=11.6, 7.9\text{Hz}$), 3.23 (1H, dd, $J=15.5, 9.3\text{Hz}$), 2.84 (1H, dd, $J=15.5, 8.1\text{Hz}$), 1.97 (3H, s)。

[1239] ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 160.8, 160.8, 159.2, 159.1, 157.5, 157.5, 155.9, 155.8, 155, 132.4, 132.4, 127.7, 118.8, 118.7, 118.6, 115.1, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 104.1, 104, 103.9, 103.9, 48.5, 35.8, 28.7, 9.3。

[1240] 实施例126: (5aS,6aR)-5a-(3-氯-5-氟苯基)-1-甲基-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮

[1241]



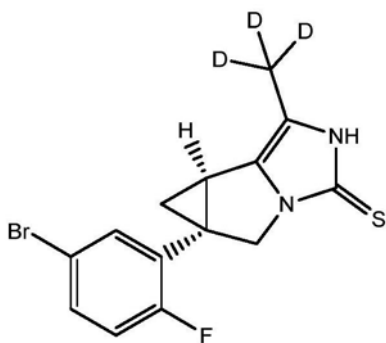
[1242] 化合物是以与实施例122类似的方式从2-(3-氯-5-氟苯基)乙腈制备。产物分离为米色固体。

[1243] ^1H NMR (DMSO- d_6): 11.64 (1H, s), 7.30 (1H, dt, $J=8.7, 2.1\text{Hz}$), 7.28 (1H, t, $J=1.6\text{Hz}$), 7.23 (1H, dt, $J=10.0, 1.8\text{Hz}$), 4.19 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 3.99 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.00 (1H, dd, $J=8.3, 4.3\text{Hz}$), 2.03 (3H, s), 1.64 (1H, dd, $J=8.3, 5.2\text{Hz}$), 1.14 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$)。

[1244] ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 163.1, 161.4, 156, 145, 144.9, 134.1, 134.1, 130.2, 123, 123, 114.5, 114.3, 114.1, 112.9, 112.8, 50.8, 36, 36, 25.2, 22.2, 9.3。

[1245] 实施例127: (5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-1-(甲基- d_3)-5,5a,6,6a-四氢环丙烷[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮

[1246]



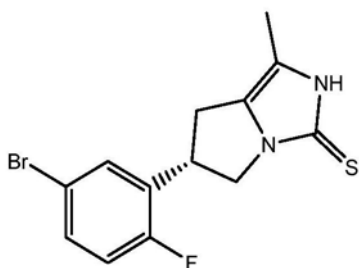
[1247] 化合物是以与实施例122类似的方式从2-(5-溴-2-氟苯基)乙腈制备。产物分离为米色固体。

[1248] ^1H NMR (DMSO- d_6) : 11.65 (1H, s) , 7.59 (1H, dd, $J=6.7, 2.6\text{Hz}$) , 7.55 (1H, ddd, $J=8.7, 4.5, 2.6\text{Hz}$) , 7.23 (1H, dd, $J=10.1, 8.7\text{Hz}$) , 4.05 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$) , 3.76 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$) , 2.87 (1H, dd, $J=8.2, 4.3\text{Hz}$) , 1.64 (1H, dd, $J=8.3, 5.4\text{Hz}$) , 1.12 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$) 。

[1249] ^{13}C NMR (DMSO- d_6) : 161.8, 160.2, 155.7, 132.9, 132.9, 132.3, 132.2, 130.3, 129.4, 129.3, 118, 117.8, 116.2, 116.2, 114.7, 51.5, 51.5, 32.3, 22.2, 20.2。

[1250] 实施例128: (S)-6-(5-溴-2-氟苯基)-1-甲基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮

[1251]



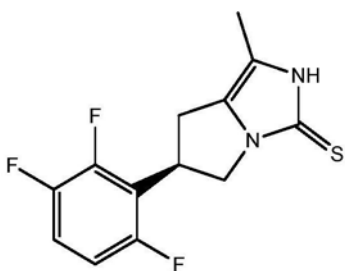
[1252] 化合物是以与实施例129类似的方式从5-溴-2-氟苯甲醛使用4-((R)-羟基((1S, 2S, 4S, 5R)-5-乙烯基奎宁-2-基)甲基)喹啉-6-醇作为催化剂(CAS编号524-63-0)制备且分离为灰白色固体。

[1253] ^1H NMR (DMSO- d_6) : 11.70 (1H, br s) , 7.58 (1H, dd, $J=6.7, 2.5\text{Hz}$) , 7.53 (1H, ddd, $J=8.7, 4.5, 2.5\text{Hz}$) , 7.23 (1H, dd, $J=10.3, 8.8\text{Hz}$) , 4.20 (1H, quin, $J=8.1\text{Hz}$) , 4.11 (1H, dd, $J=10.9, 8.1\text{Hz}$) , 3.71 (1H, dd, $J=11.3, 7.9\text{Hz}$) , 3.18 (1H, dd, $J=15.2, 8.1\text{Hz}$) , 2.85 (1H, ddd, $J=15.2, 8.3, 1.2\text{Hz}$) , 1.98 (3H, s) 。

[1254] ^{13}C NMR (DMSO- d_6) : 160.3, 158.7, 155.1, 131.8, 131.8, 131.4, 131.4, 130.6, 130.5, 127.5, 118, 117.9, 116.5, 116.4, 115.4, 49, 40.5, 29, 9.3。

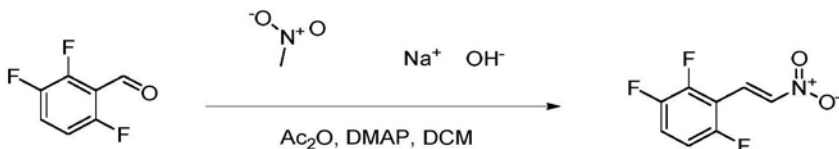
[1255] 实施例129: (R)-1-甲基-6-(2,3,6-三氟苯基)-6,7-二氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3(5H)-硫酮

[1256]



[1257] 步骤1: (E)-1,2,4-三氟-3-(2-硝基乙烯基)苯

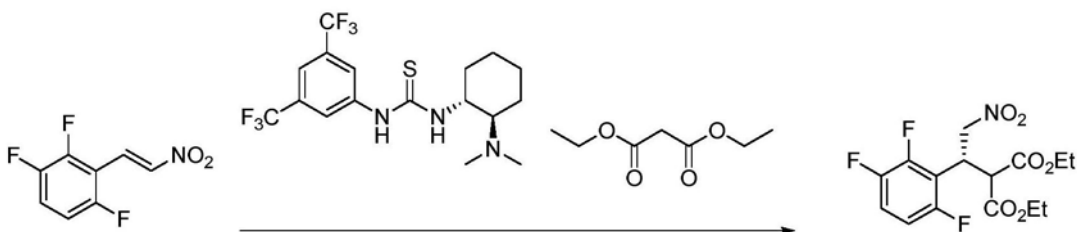
[1258]



[1259] 于5℃下经40min向甲醇(90mL)和1.5M氢氧化钠(131mL,197mmol)中的溶液中滴加2,3,6-三氟苯甲醛(30g,187mmol)和硝基甲烷(16mL,299mmol)于甲醇(60mL)中的溶液,同时在外冷却下将内部温度维持在5℃与10℃之间。然后将反应在冷却下搅动30min,然后于0-10℃下在搅拌下一性添加乙酸溶液(16mL,281mmol)。将所得混合物用二氯甲烷(约200mL)萃取,将有机相用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),过滤,以产生二氯甲烷中的1-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-硝基乙醇溶液。立刻,将上述溶液(约270mL)用N,N-二甲基吡啶-4-胺(2.289g,18.74mmol)处理,之后添加乙酸酐(21.26mL,225mmol)并将混合物于室温下搅拌过夜。然后将反应混合物分别用水和碳酸氢钠溶液洗涤。将有机相经MgSO₄干燥,过滤并蒸发至干燥。从异丙醇和水的混合物结晶粗产物,以产生浅褐色固体。产率:38.1g,88%。

[1260] 步骤2: (R)-2-(2-硝基-1-(2,3,6-三氟苯基)乙基)丙二酸二乙基酯

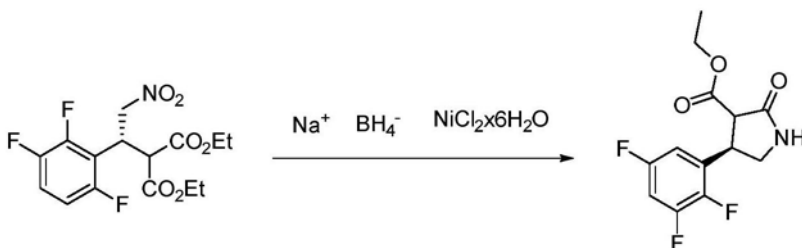
[1261]



[1262] 向(E)-1,2,4-三氟-3-(2-硝基乙烯基)苯(5g,24.62mmol)和1-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-3-((1R,2R)-2-(二甲基氨基)环己基)硫脲(CAS编号620960-26-1)(0.305g,0.738mmol)于无水甲苯(40mL)中的冷溶液中添加丙二酸二乙基酯(4.88mL,32.0mmol)并将溶液于-20℃下(在冰箱中)保持16h,然后将反应升温到室温,用30mL 1M HCl溶液洗涤,经MgSO₄干燥,通过硅胶垫过滤并蒸发至干燥,以产生黄色油状(R)-2-(2-硝基-1-(2,3,6-三氟苯基)乙基)丙二酸二乙基酯。产率:10.3g,98%。

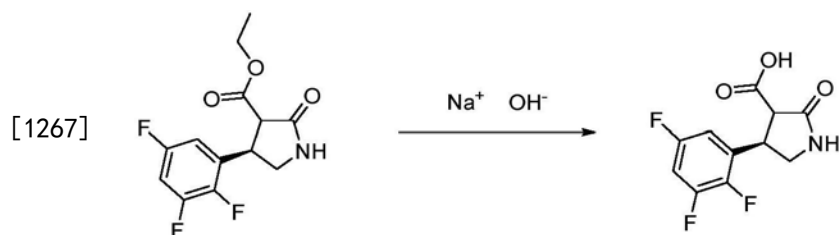
[1263] 步骤3: (4R)-2-氧代-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-3-甲酸乙酯

[1264]



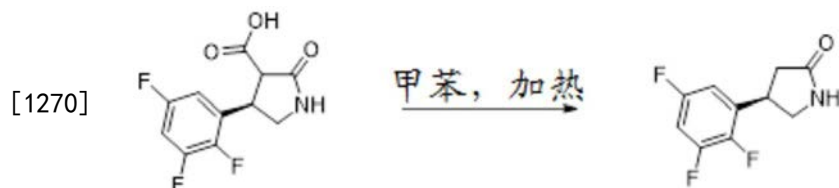
[1265] 向(R)-2-(2-硝基-1-(2,3,6-三氟苯基)乙基)丙二酸二乙基酯(10.3g, 22.68mmol)于甲醇(115mL)中的悬浮液中添加氯化镍(II)六水合物(5.39g, 22.68mmol),之后在冰冷却下经30min逐份添加硼氢化钠(6.86g, 181mmol)。将混合物于室温下搅拌5h,然后用2M HCl溶液(60mL)淬灭,之后添加浓氨(5mL)。然后将混合物用二氯甲烷(150mL)稀释,用6M HCl酸化到pH=2,并搅拌16h,以产生澄清溶液。立刻将混合物用二氯甲烷萃取,将有机相经MgSO₄干燥,过滤并蒸发至干燥。从石油醚结晶,产生浅米色粉末状标题化合物。(产率:6.19g, 95%)。

[1266] 步骤4: (4R)-2-氧代-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-3-甲酸



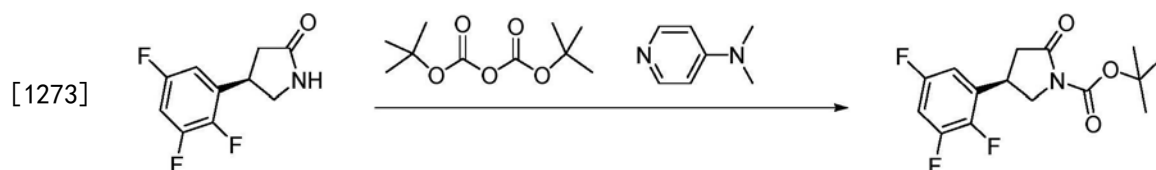
[1268] 向(4R)-2-氧代-4-(2,3,6-三氟苯基)吡咯烷-3-甲酸乙酯(6g, 20.89mmol)于乙醇(90mL)中的搅拌溶液添加1M氢氧化钠(25.1mL, 25.1mmol)。将所得悬浮液于室温下搅拌2h,然后在真空下去除有机物,并将残余物溶解于水(50mL)中。在用6M HCl酸化后使产物结晶。收集所得晶体,用冷水洗涤并在真空下于50℃下干燥,以产生米色粉末状产物。产率:4.75g, 88%。

[1269] 步骤5: (R)-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮



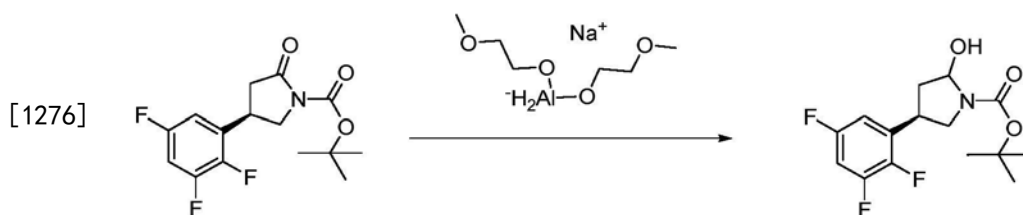
[1271] 将(4R)-2-氧代-4-(2,3,6-三氟苯基)吡咯烷-3-甲酸(4.64g, 17.90mmol)于甲苯(150mL)中的溶液在回流下搅拌3h,立刻将混合物蒸发到30mL,之后添加石油醚,得到米色粉末状标题化合物。产率:3.45g, 90%。

[1272] 步骤6: (R)-2-氧代-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯



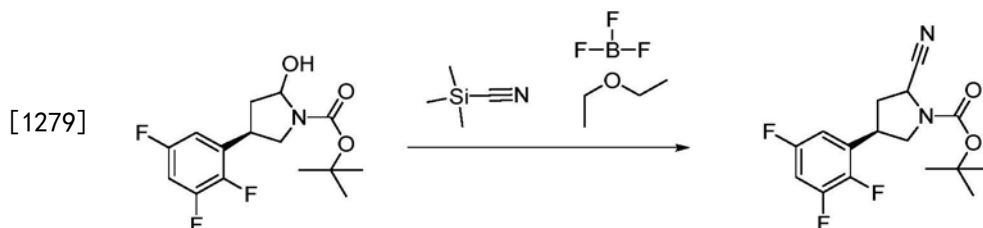
[1274] 于室温下向(R)-4-(2,3,6-三氟苯基)吡咯烷-2-酮(3.35g, 15.57mmol)于无水二氯甲烷(14mL)中的搅拌溶液中添加二碳酸二叔丁基酯(5.10g, 23.35mmol),之后添加N,N-二甲基吡啶-4-胺(1.902g, 15.57mmol)。然后将混合物于室温下搅拌24h,然后用二氯甲烷稀释到80mL,用10%柠檬酸(80mL)洗涤。将有机相干燥(MgSO₄),通过硅胶垫过滤,然后将滤液蒸发至干燥。从石油醚结晶,得到灰白色粉末状(R)-2-氧代-4-(2,3,6-三氟苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯。产率:4.15g, 85%。

[1275] 步骤7: (4R)-2-羟基-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯



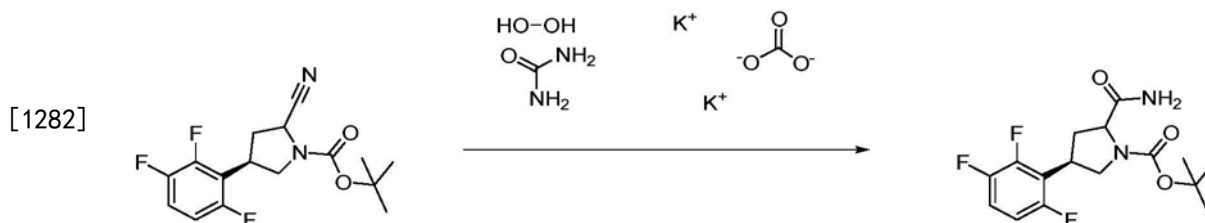
[1277] 于5-7℃下在氮下向(R)-2-氧代-4-(2,3,6-三氟苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(4g, 12.69mmol)于无水二乙醚(39mL)和四氢呋喃(13mL)的混合物中的搅拌溶液中滴加甲苯中的65%RED-Al(双(2-甲氧基乙氧基)铝(III)钠氢化物)(2.67mL, 8.88mmol)并将混合物在冷却下搅拌1h。立刻将混合物用碳酸氢钠溶液(约40mL)淬灭并搅拌30min。将有机相经MgSO₄干燥,过滤并蒸发至干燥,以产生黄色油状产物。(产率:4.55g, 96%)。

[1278] 步骤8: (4R)-2-氰基-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯



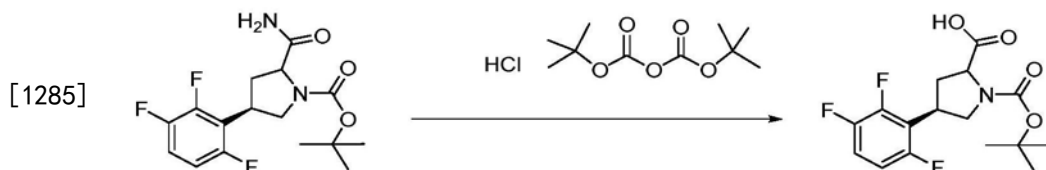
[1280] 向(4R)-2-甲氧基-4-(2,3,6-三氟苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(4.33g, 11.76mmol)于无水二氯甲烷(90mL)中的搅拌溶液中添加三甲基硅烷甲腈(3.15mL, 23.52mmol),之后于-70℃下添加三氟化硼合二乙醚(3.28mL, 25.9mmol)。将混合物在冷却下搅拌4h,用碳酸氢钠溶液淬灭,然后在搅拌下升温到室温。将有机相经MgSO₄干燥,过滤并在真空下蒸发至干燥,以产生黄色油状标题化合物。(产率:4.41g, 98%)。

[1281] 步骤9: (4R)-2-氨甲酰基-4-(2,3,6-三氟苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯



[1283] 向(4R)-2-氰基-4-(2,3,6-三氟苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(4.4g, 11.46mmol)于丙酮(54mL)和水(18mL)的混合物中的搅拌溶液中添加脲过氧化氢复合物(5.39g, 57.3mmol),之后添加碳酸钾(0.317g, 2.292mmol),并将反应于室温下搅拌16h。然后在真空下部分去除丙酮直至油分离为止。将混合物用水和石油醚稀释,于5-7℃下在搅拌下老化1h(发生结晶)。收集固体,用水、石油醚洗涤并干燥,以产生(4R)-2-氨甲酰基-4-(2,3,6-三氟苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯。产率:3.46g, 88%。

[1284] 步骤10: (4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(2,3,6-三氟苯基)吡咯烷-2-甲酸

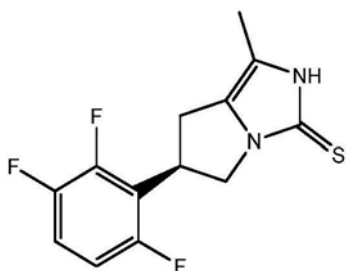


[1286] 将(4R)-2-氨甲酰基-4-(2,3,6-三氟苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(3.36g,

9.76mmol) 于 2M HCl (73mL, 146mmol) 中的搅拌悬浮液回流 3h, 以产生具有最少量的深色不溶性物质的澄清溶液。冷却到室温后, 过滤出固体并在真空下浓缩滤液。将残余物溶解于水 (约 50mL) 中, 通过添加 1M NaOH (19.52mL, 19.52mmol) 将 pH 调节到 7。然后将溶液浓缩到约 50mL 并添加甲醇 (55mL), 之后添加二碳酸二叔丁基酯 (2.343g, 10.73mmol) 并将混合物搅拌 45min。然后在真空下去除甲醇, 将残余物用水 (25mL) 稀释并用石油醚洗涤。通过添加 2M HCl 将水相酸化到 pH=1-2, 然后用 DCM (50mL) 萃取。将有机相经 MgSO₄ 干燥, 过滤并蒸发至干燥, 以产生浅米色粉末状 (4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(2,3,6-三氟苯基) 吡咯烷-2-甲酸。产率: 2.8g, 83%。

[1287] 步骤 11-14: (R)-1-甲基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮

[1288]



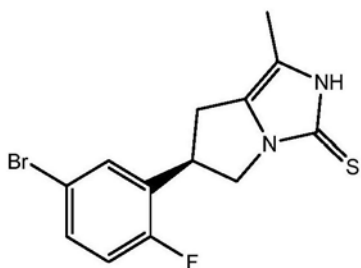
[1289] 化合物是以与实施例 122 (步骤 6-9) 类似的方式从 (4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(2,3,6-三氟苯基) 吡咯烷-2-甲酸制备且分离为灰白色粉末。

[1290] ¹H NMR (DMSO-d₆): 11.72 (1H, br s), 7.47 (1H, qd, J=9.4, 5.0Hz), 7.17 (1H, tdd, J=9.6, 9.6, 3.7, 1.9Hz), 4.43 (1H, quin, J=8.7Hz), 4.14 (1H, dd, J=11.3, 9.2Hz), 3.73 (1H, dd, J=11.5, 8.1Hz), 3.24 (1H, dd, J=15.6, 9.2Hz), 2.86 (1H, dd, J=15.4, 8.4Hz), 1.97 (3H, s)。

[1291] ¹³C NMR (DMSO-d₆): 156.9, 156.9, 156.9, 156.9, 155.3, 155.3, 155.3, 155.3, 155, 149.1, 149, 149, 148.9, 147.5, 147.5, 147.4, 147.4, 147.3, 147.3, 145.9, 145.9, 145.8, 145.8, 127.6, 118.9, 118.8, 118.8, 118.7, 116.5, 116.4, 116.3, 116.3, 115.2, 112, 112, 111.9, 111.9, 111.8, 111.8, 111.8, 111.7, 48.4, 35.7, 28.6, 9.3。

[1292] 实施例 130: (R)-6-(5-溴-2-氟苯基)-1-甲基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮

[1293]



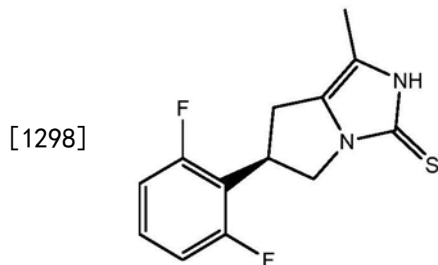
[1294] 化合物是以与实施例 129 类似的方式从 5-溴-2-氟苯甲醛制备且分离为灰白色固体。

[1295] ¹H NMR (DMSO-d₆): 11.70 (1H, br s), 7.58 (1H, dd, J=6.6, 2.5Hz), 7.53 (1H, ddd, J=8.7, 4.5, 2.5Hz), 7.23 (1H, dd, J=10.3, 8.7Hz), 4.20 (1H, quin, J=8.1Hz), 4.11 (1H, dd, J=10.9, 8.2Hz), 3.71 (1H, dd, J=11.3, 7.9Hz), 3.18 (1H, dd, J=15.2, 8.1Hz), 2.85 (1H,

ddd, $J=15.2, 8.4, 1.1\text{Hz}$), $1.98 (3\text{H}, \text{s})$ 。

[1296] ^{13}C NMR (DMSO- d_6): $160.3, 158.7, 155.1, 131.8, 131.8, 131.4, 131.4, 130.6, 130.5, 127.6, 118, 117.9, 116.5, 116.4, 115.4, 49, 40.5, 29, 9.3$ 。

[1297] 实施例131: (R)-6-(2,6-二氟苯基)-1-甲基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮

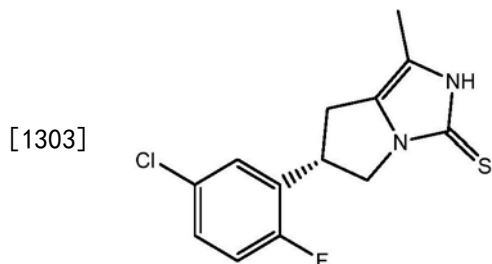


[1299] 化合物是以与实施例129类似的方式从2,6-二氟苯甲醛制备且分离为灰白色固体。

[1300] ^1H NMR (DMSO- d_6): $11.72 (1\text{H}, \text{br s}), 7.40 (1\text{H}, \text{tt}, J=8.4, 6.6\text{Hz}), 7.13 (2\text{H}, \text{m}), 4.41 (1\text{H}, \text{quin}, J=8.8\text{Hz}), 4.12 (1\text{H}, \text{m}), 3.70 (1\text{H}, \text{dd}, J=11.4, 8.4\text{Hz}), 3.21 (1\text{H}, \text{dd}, J=15.2, 9.2\text{Hz}), 2.84 (1\text{H}, \text{dd}, J=15.4, 8.7\text{Hz}), 1.97 (3\text{H}, \text{s})$ 。

[1301] ^{13}C NMR (DMSO- d_6): $161.6, 161.6, 160, 159.9, 155, 129.8, 129.7, 129.7, 127.8, 116.6, 116.5, 116.4, 115.2, 112.3, 112.2, 112.1, 112.1, 48.6, 35.4, 28.8, 9.3$ 。

[1302] 实施例132: (S)-6-(5-氯-2-氟苯基)-1-甲基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮



[1304] 化合物是以与实施例129类似的方式从5-氯-2-氟苯甲醛使用4-((R)-羟基((1S, 2S, 4S, 5R)-5-乙烯基奎宁-2-基)甲基)喹啉-6-醇作为催化剂(CAS编号524-63-0)制备且分离为米色固体。

[1305] ^1H NMR (DMSO- d_6): $11.70 (1\text{H}, \text{br s}), 7.46 (1\text{H}, \text{dd}, J=6.5, 2.7\text{Hz}), 7.40 (1\text{H}, \text{ddd}, J=8.8, 4.4, 2.6\text{Hz}), 7.29 (1\text{H}, \text{dd}, J=10.1, 8.8\text{Hz}), 4.20 (1\text{H}, \text{quin}, J=8.1\text{Hz}), 4.11 (1\text{H}, \text{dd}, J=10.8, 8.1\text{Hz}), 3.72 (1\text{H}, \text{dd}, J=11.3, 7.9\text{Hz}), 3.18 (1\text{H}, \text{dd}, J=15.1, 8.1\text{Hz}), 2.85 (1\text{H}, \text{ddd}, J=15.2, 8.3, 1.2\text{Hz}), 1.98 (3\text{H}, \text{s})$ 。

[1306] ^{13}C NMR (DMSO- d_6): $159.8, 158.2, 155.1, 130.2, 130.1, 128.9, 128.8, 128.5, 128.5, 127.6, 117.6, 117.4, 115.5, 49.1, 49.1, 40.5, 29, 9.3$ 。

[1307] G. 多巴胺- β -羟化酶抑制测定

[1308] 化合物抑制DBH活性的能力可以使用以下细胞测定来评估。对于本发明的目的,如果化合物在所述细胞测定中在 $10\mu\text{m}$ 下展现在 $\leq 20\%$ 的“对照%”内的活性,则认为其是“DBH抑制剂”。本发明优选的化合物(包括上述特定实施例的大部分)在所述细胞测定中在 $1.0\mu\text{m}$

下展现 $\leq 50\%$ 的“对照%”内的活性。本发明更优选的化合物在所述细胞测定中在 $1.0\mu\text{m}$ 下展现 $\leq 20\%$ 的“对照%”内的活性。本发明特别优选的化合物在所述测定中在 100nm 下展现 $\leq 50\%$ 的“对照%”内的活性。

[1309] 将获自LGC Standards (Teddington, UK)的SK-N-SH细胞(ATCC HTB-11)在补充有 25mM Hepes、 100U/mL 青霉素G、 $0.25\mu\text{g/mL}$ 两性霉素B、 $100\mu\text{g/mL}$ 链霉素和 10% Gibco®胎牛血清的鹰氏最小必需培养基中培养。将细胞在 37°C 下在 $5\%\text{CO}_2$ - 95% 空气的湿润气氛中在T162cm烧瓶(Corning, NY)中生长。在收集前,从细胞中移出胎牛血清4小时。

[1310] 为了制备细胞匀浆,移出培养基,并用 50mM Tris-HCl (pH7.4)洗涤细胞单层。随后将细胞从烧瓶中废弃并重新悬浮于 50mM Tris (pH 7.4)中。将细胞悬浮液用SilentCrusher M (Heidolph)短暂匀浆,并将得到的匀浆物等分并在 -80°C 下冷冻保存。

[1311] 使用BSA (50 – $250\mu\text{g/mL}$)的标准曲线,用BioRad蛋白测定(BioRad)在细胞匀浆中定量总蛋白。

[1312] 通过Nagatsu和Udenfriend的方法测量DBH活性(Nagatsu, T.和S. Udenfriend: "Photometric assay of dopamine-hydroxylase activity in human blood." Clin. Chem. 18 (9): 980–3, 1972),所述方法是基于酪胺到奥克巴胺的酶促羟基化。形成的奥克巴胺随后被氧化成对羟基苯甲醛,并通过分光光度法测量。简言之,反应混合物(总体积为 $500\mu\text{l}$)含有:细胞匀浆($75\mu\text{g}$ 总蛋白)、乙酸钠pH 5.0 (200mM)、NEM (30mM)、 CuSO_4 ($5\mu\text{M}$)、过氧化氢酶水溶液(0.5mg/mL)、优降宁-HCl (1mM)、富马酸钠(10mM)、抗坏血酸(10mM)、抑制剂或赋形剂和酪胺(25mM)。在 37°C 下预温育 10min 后,通过添加酪胺起始反应。反应在 37°C 下进行 45min ,然后用 $50\mu\text{l}$ PCA (2M)终止。将样品以 16100g 离心 3min ,并将上清液进行固相萃取。使用先前用MilliQ水平衡的SPE柱ISOLUTE SCX-3 (100mg , 1mL)或SPE 2mL 固定96孔板ISOLUTE SCX-3 (100mg)进行固相萃取。将管柱/板以 150g 离心 2min 。弃去洗脱液,并用 1mL MilliQ水洗涤基质,然后用 $2 \times 0.25\text{mL}$ 氢氧化铵(4M)洗脱奥克巴胺。用 $100\mu\text{l}$ 高碘酸钠(2%)将奥克巴胺氧化成对羟基苯甲醛 6min ,并用 $100\mu\text{l}$ 偏亚硫酸氢钠(10%)停止。在Spectramax微板读数器(Molecular Devices, Sunnyvale, CA)上在 330nm 处测量吸光度。所有酶促反应均一式两份进行。结果在下表中报告为在测试的抑制剂浓度下的活性(以对照%表示)。

[1313] 此外,可以使用以下测定在人类血浆中评估化合物抑制DBH活性的能力。对于本发明的目的,如果化合物在所述测定中在 $10\mu\text{m}$ 下展现在 $\leq 20\%$ 的“对照%”内的活性,则认为其是“DBH抑制剂”。本发明优选的化合物(包括上述特定实施例的大部分)在所述细胞测定中在 $1.0\mu\text{m}$ 下展现 $\leq 50\%$ 的“对照%”内的活性。本发明更优选的化合物在所述细胞测定中在 $1.0\mu\text{m}$ 下展现 $\leq 20\%$ 的“对照%”内的活性。本发明特别优选的化合物在所述测定中在 100nm 下展现 $\leq 50\%$ 的“对照%”内的活性。

[1314] 通过先前研发的方法(Nagatsu, T.和Udenfriend, S. Photometric assay of dopamine- β -hydroxylase activity in human blood. Clin. Chem. 18 (9) 980–983, 1972)进行轻微修改测量人类血浆中的多巴胺 β 羟化酶活性。过氧化氢酶、N-乙基马来酰亚胺、酪胺、富马酸二钠、优降宁、乙酸钠、抗坏血酸、硫酸铜和奥克巴胺得自Sigma Chemical Co., St. Louis, Mo. 63178。人类血浆样品得自健康供体(Instituto Português do Sangue Transplantação, Centro Sangue Transplantação, Porto, Portugal)。从收集之日起,血浆

保存在 -80°C 下直到使用。测试化合物最初以 10mM 浓度的二甲基亚砷制备,并在二甲基亚砷中稀释到所需浓度。将测试化合物在超纯水中进一步稀释到浓度为待测试最终浓度的20倍。测试化合物的最终浓度为 $10, 100\text{nM}$ 和 1000nM 。将用于构成温育缓冲液的各种试剂预混合,并由以下组分组成:乙酸钠缓冲液(1M , $\text{pH } 5.0$, 18ml)、富马酸钠(0.2M , 4.5ml)、抗坏血酸(0.2M , 4.5ml , 新鲜制备)、优降宁(20mM , 新鲜制备, 4.5ml)、 N -乙基马来酰亚胺(0.2M , 4.5ml)、过氧化氢酶(10000U/ml , 9ml)、硫酸铜($20\mu\text{M}$, 4.5ml)和 4.5 超纯水。标准温育混合物(总体积, $950\mu\text{l}$)含有: $50\mu\text{L}$ 化合物或媒介物(二甲基亚砷 2%); $700\mu\text{L}$ 温育缓冲液; $125\mu\text{l}$ 血浆(或用于空白反应或标准曲线的盐水); $75\mu\text{l}$ 盐水。将反应混合物置于水浴中,在 37°C 下振荡并预温育10分钟。添加酪胺(0.5M)并温育45分钟。将反应物质暴露于空气中。使用在预温育期结束时添加 2M 高氯酸的酶制剂(具有 $125\mu\text{l}$ 血浆)的样品作为空白。使用每种测试化合物的空白。对于奥克巴胺标准曲线,将 2M 高氯酸替代为在 2M 高氯酸中制备的增大浓度的奥克巴胺($0.5, 1, 2.5, 5, 7.5, 10, 15, 20\mu\text{g/ml}$, 最终浓度)。通过添加 $200\mu\text{l}$ 2M 摩尔高氯酸停止温育,并将混合物以 9000g 离心 5min 。将上清液流体($800\mu\text{L}$)转移到管柱(SPE柱 ISOLUTE SCX-3, 100mg)并以 150g 离心 2min 。通过以 150g 离心 2min ,用 0.5ml 超纯水将管柱洗涤两次。通过以 150g 离心 2min ,用 0.3ml 4M 氢氧化铵洗脱两次吸附的奥克巴胺。然后通过添加 $200\mu\text{l}$ 高碘酸钠(2%)并温育 6min 将洗脱液中的奥克巴胺转化为对羟基苯甲醛。通过添加 $200\mu\text{l}$ 偏亚硫酸氢钠(10%),过量的高碘酸盐更减少。利用SpectraMAX plus 384 (Molecular Devices)与软件SOFTmax® PRO软件5.3分光光度计在96孔板中测量 330nm 的吸光度。吸光度与 $0.5\mu\text{g/ml}$ 到 $20\mu\text{g/ml}$ 的奥克巴胺浓度呈线性关系。多巴胺 β 羟化酶活性测定为 nmol 所形成的奥克巴胺/ ml 血浆/ 小时 ,且化合物的效应以对照%表示。

[1315] 结果在下表(括号内)报告为在测试的抑制剂浓度下的活性(以对照%表示)。

[1316] H.MDCK渗透性筛选测定

[1317] Madin-Darby犬肾(MDCK)是评估化合物膜渗透性的常见细胞系。在此实验中, $-6\text{Log}(\text{cm/s})$ 的值指示渗透性差的化合物(例如阿替洛尔 $\text{LogP}_{\text{app}}=-6.2\text{Log}(\text{cm/s})$),而 $-4\text{Log}(\text{cm/s})$ 的值指示高度可渗透的化合物(例如普萘洛尔 $\text{LogP}_{\text{app}}=-4.2\text{Log}(\text{cm/s})$)。本发明优选的化合物(包括上述一些具体实施例(其它实施例未经测试))在此测定中展现高于 $-6\text{Log}(\text{cm/s})$ 的 LogP_{app} 。本发明中更优选的化合物在此测定中展现高于 $-5\text{Log}(\text{cm/s})$ 的 P_{app} 。本发明特别优选的化合物在此测定中展现高于 $-4.5\text{Log}(\text{cm/s})$ 的 LogP_{app} 。

[1318] 将MDCK-II细胞(犬)在补充有 100U/mL 青霉素G、 $0.25\mu\text{g/mL}$ 两性霉素B、 $100\mu\text{g/mL}$ 链霉素、 10% 胎牛血清和 25nM Hepes的MEM中生长,并在 $5\%\text{CO}_2$ - 95% 空气在 37°C 下维持4至5天。运输实验在胶原处理的 $0.4\mu\text{m}$ 聚碳酸酯过滤器支架(12mm ID , transwell, Costar-Corning)中进行,且化合物从顶端(AP)细胞边界施加。上下室分别含有 $400\mu\text{L}$ 和 $1000\mu\text{L}$ 的汉克平衡盐溶液(Hank's Balance Salt Solution, HBSS)。在实验当天,用HBSS($\text{pH } 7.4$)洗涤细胞,且在温和搅拌下 5min 预温育期后,通过添加测试化合物起始实验。将化合物在HBSS中稀释,以具有含小于 1% DMSO的 $50\mu\text{M}$ 的最终浓度。 30min 温育后,从下侧取 $250\mu\text{L}$ 培养基以测定光学运输。将样品与等体积的含有 0.1% 甲酸的乙腈混合,并直接注入到LC-MS管柱上。

[1319] 使用以下等式计算表观渗透系数(P_{app}):

$$[1320] \quad P_{app} = \frac{V}{AC_0} \times \frac{dC}{dt}$$

[1321] 其中V是接收室中溶液的体积,A是膜表面积,C₀是初始浓度,且dC/dt是接收器中药物浓度随时间的变化。(Balimane, P. V.; Chong, S 和 Morrison, R. A.: J. Pharmacol. Toxicol. Methods, 44 (1), 301-312, 2000)。结果报告为LogP_{app},以Log (cm/s)表示。

[1322] I. 药物代谢动力学概况的评价

[1323] 将成年雄性Wistar大鼠保持在控制环境条件(12h光/暗循环,室温22±1℃及湿度50±5%,随意获取食物和自来水)下。在实验前当天,使动物禁食。在经设计以评价实施例54、61、73、74、86和113的化合物的药物代谢动力学概况的实验中,向大鼠(n=4/组)经口(p.o.)施用化合物(10mg/kg/4ml;媒介物:40%kleptose)并在投药后0.5、1、2、4、8、15和24h从麻醉的动物收集血浆和脑样品。通过腹膜内施用戊巴比妥钠(60mg/kg)麻醉动物。从心脏穿孔将血液收集到肝素化管中并保持在冰上直至于4℃下以1,500g离心15min。将血浆和脑样品存储在小于-20℃下直至分析为止。

[1324] 解冻后,将200μl具有0.1%甲酸的乙腈添加到100μL血浆中。使样品涡旋并以10000g离心10min。过滤上清液并注入质谱仪中。

[1325] 解冻和称重后,向脑中添加水,以产生0.1mg/ml的组织浓度。然后使用Heidolph DIAX 900混合器匀浆样品并转移到塑料管。以10000g离心20min后,获取上清液并如针对血浆所阐述进行处理。

[1326] J. 大鼠肾上腺匀浆中的DBH活性

[1327] 通过先前研发的方法(Nagatsu, T. 和 Udenfriend, S. Photometric assay of dopamine-β-hydroxylase activity in human blood. Clin. Chem. 18 (9) 980-983, 1972) 进行轻微修改测量大鼠肾上腺匀浆中的多巴胺β羟化酶活性。过氧化氢酶、N-乙基马来酰亚胺、酪胺、富马酸二钠、优降宁、乙酸钠、抗坏血酸、硫酸铜和奥克巴胺得自Sigma Chemical Co., St. Louis, Mo. 63178。在40%kleptose中以0.75mg/mL、2.5mg/mL或7.5mg/mL的浓度制备待以10mg/kg的剂量施用的测试化合物。向wistar大鼠施用化合物和媒介物(40%kleptose)并在施用后0.5h、1h、2h、4h、8h、15h和24h收集肾上腺。样品由每个动物的右和左肾上腺构成。从收集之日起,于-30℃下将肾上腺存储在200μL 50mM Tris pH 7.4中。将样品匀浆,然后量化匀浆用于蛋白质。将蛋白质浓度调节到1.6mg/ml。将用于构成温育缓冲液的各种试剂预混合,并由以下组分组成:乙酸钠缓冲液(1M, pH 5.0, 6.0mL)、富马酸钠(0.2M, 1.5mL)、抗坏血酸(0.2M, 1.5mL, 新鲜制备)、优降宁(20mM, 新鲜制备, 1.5mL)、N-乙基马来酰亚胺(0.2M, 1.5mL)、过氧化氢酶(55000U/ml, 3mL)、硫酸铜(90μM, 1.67mL)和超纯水(1.33mL)。标准温育混合物(总体积为500μL)含有:350μL温育缓冲液;125μL蛋白样品(或用于空白反应或标准曲线的缓冲液)。将反应混合物置于水浴中,在37℃下振荡并预温育10分钟。添加酪胺(0.4M, 25μL)并温育45分钟。将反应物质暴露于空气中。使用在预温育期结束时添加2M高氯酸的酶制剂(具有125μL蛋白样品)的样品作为空白。使用每种测试化合物的空白。对于奥克巴胺标准曲线,将2M高氯酸替代为在2M高氯酸中制备的增大浓度的奥克巴胺(0.5、1、2.5、5、7.5、10μg/mL, 最终浓度)。通过添加50μL 2M摩尔高氯酸停止温育,并将混合物以16000g离心3min。将上清液流体(500μL)转移到管柱(SPE柱ISOLUTE SCX-3, 100mg)

并以150g离心2min。通过以150g离心2min,用0.5ml超纯水将管柱洗涤两次。通过以150g离心2min,用250μL 4M氢氧化铵洗脱两次吸附的奥克巴胺。然后通过添加100μL高碘酸钠(2%)并温育6min将洗脱液中的奥克巴胺转化为对羟基苯甲醛。通过添加100μl偏亚硫酸氢钠(10%),过量的高碘酸盐更减少。利用SpectraMAX plus 384 (Molecular Devices) 与软件SOFTmax® PRO软件5.3分光光度计在96孔板中测量330nm的吸光度。吸光度与0.5μg/mL到10μg/mL的奥克巴胺浓度呈线性关系。多巴胺β羟化酶活性测定为nmol所形成的奥克巴胺/mg蛋白/小时,且化合物的效应以对照%表示。

[1328] K. 生物数据

[1329] 体外实验:

[1330]

实施例	DβH 活性(以对照%表示) (0.1μM)	DβH 活性(以对照%表示) (1μM)	DβH 活性(以对照%表示) (10μM)	MDCK 渗透性 LogP _{app} (Log(cm/s))
1	75.6	42.4	4	-4.2
2	54.9		0	-3.9
3	89.0	53.8	3.9	
4			18.6	
5	83.2		0.8	
6	97.6	50.3	3.3	
7	84.8	37.7	7.5	-4
8		14.5	2.2	-3.9
9		30.9	5.3	-3.6
10	54.9	2.7	0	-3.9
11	86.4	31.4	1.5	
12	63.0	11.5	0	-4.1
13			7.2	
14			13.1	
15	50.1	9.3		-4.1
16		55.5		
17		56.8		-4.1

[1331]

18	57.0	6.4		
19		33.4		
20		44.8		
21		17.5		
22		27.4		
23	5.9	0		-4
24	40.2	15.9		-4
25	46.1	6.7		-4
26		21.4		-4
27		20.8		-3.9
28	0.2	3.3		
29	26.9			
30	3.3	2.8		-3.9
31			15.8	-4.1
32	57.3	4.7		-4
33	11.8	1.0		
34	12.3	0		-4.2
35	95.0	34.3	0	
36	4.0	0		
37	59.7	2.4		-4.1
38	3.3	0		-4.1
39	40.4	0.3		
40	87.9			
41	29.8	0		
42		44.1		-4
43	43.6	0		-3.7
44		70.9	13.7	
45		29.1		
46		31.6		
47		45.3		
48		43.0		
49		60.6		-4
50	89.3	36.6	6.8	-3.9
51		54.4		-4
52		27.3		-4
53	66.5	11.8		-4.6
54	44.3	8.2		-4.6
55	61.0	0.4		-4.1
56	41.7	7.8		-4.8
57	97.9	58.6	9.2	-4.2
58	106.5	59.8		-3.9
59	100.1	27.8		-3.6
60		60.2		
61	52.2	8.4		
62	43.1	9.8		
63		13.9		
64	39.9	7.2		
65		17.9		

[1332]

66	51.1	7.9		
67		36.1		
68		5.1		
69		14.6		
70		35.7		
71		48.5		
72		35.0		
73	41.7	5.1		
74	21.9	1.8		
75		18.1		
76		17.4		
77		23.0		
78		10.9		
79		13.0		
80		56.7		
81		59.4		
82	90.0	20.0		
83	84.0	33.1		
84	96.9	41.9		
85	0	0		
86	25.3	0		
87	36.5	0		
88	45.8	6.2		
89		29.8		
90	1.8	1.0		
91	22.0	0		
92	2.0	0		
93	0	0		
94	18.1	0		
95		28.9		
96	32.0 (57.3)*	15.0		
97	41.9 (74.1)*	7.9		
98		39.9		
99	31.6 (38.3)*	1		
100	0	0		
101	14.5	0		
102	32.0	0		
103	63.4	10.3		
104	47.5	6.0		
105	17.4	0		
106		16.3		
107		54.7		
108		38.8		
109	67.5	17.2		
110	73.8	15.9		
111		48.3		
112	70	10.1		
113	39.6	0		

	114	70.8	15.2		
	115	0.5	0		
	116	24.8	0		
	117	6.4	0		
	118	33.8	0		
	119	49.1	4.5		
	120	86.4	21.8		
	121	5.2	0		
	122	(9.8)*			
[1333]	123	(4.7)*			
	124	(23.8)*			
	125	(12.1)*			
	126	(49.9)*			
	127	(10.0)*			
	128	(39.1)*			
	129	(27.7)*			
	130	(88.8)*			
	131	(0.5)*			
	132	(67.0)*			

[1334] *括号中的数字表示人类血浆测定中的活性(以对照%)表示

[1335] 体内实验:

[1336] 在向Wistar大鼠经口施用10mg/kg的实施例54的化合物后所述化合物在血浆和脑中的平均浓度-时间曲线示于图1中。每个点表示4只大鼠的平均值±SD。

[1337] 在向Wistar大鼠经口施用10mg/kg的实施例54、61、73、74、86和113的化合物后所述化合物在血浆中的平均浓度-时间曲线示于图2中。每个点表示4只大鼠的平均值±SD。

[1338] 在向Wistar大鼠经口施用10mg/kg的实施例54、61、73、74、86和113的化合物后所述化合物在脑中的平均浓度-时间曲线示于图3中。每个点表示4只大鼠的平均值±SD。

[1339] 在经口施用10mg/kg实施例54、61、73、74、86和113的化合物后ADR中的DBH活性示于图4中。每个点表示4只大鼠的平均值±SD。

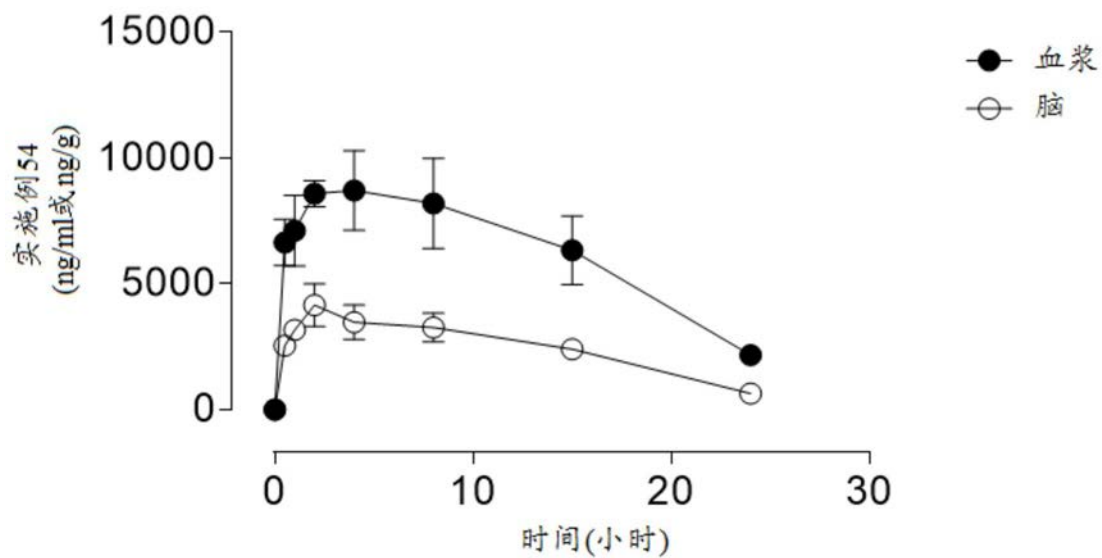


图1

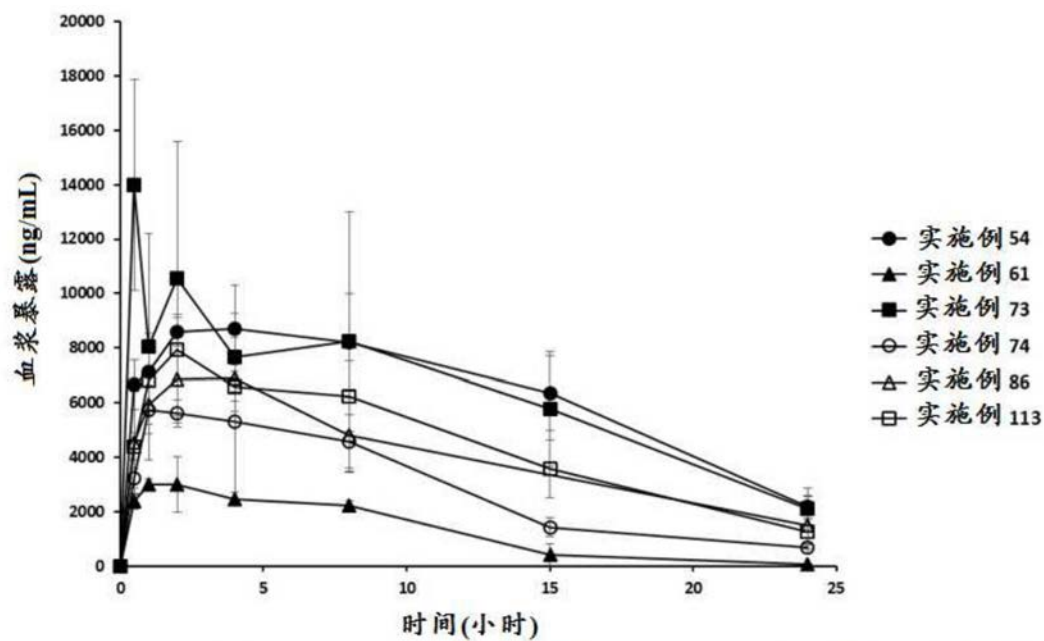


图2. 向Wistar大鼠经口施用10 mg/kg的实施例54、61、73、74、86和113的化合物后所述化合物在大鼠血浆中的平均浓度-时间曲线。每个点表示4只大鼠的平均值 $\pm$ SD。

图2

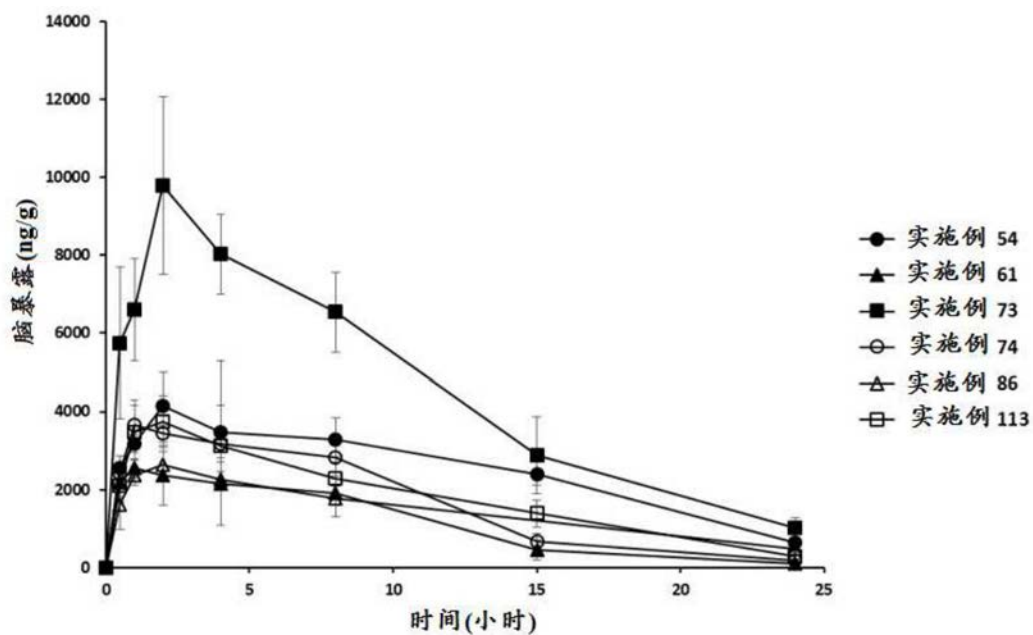


图3. 向Wistar大鼠经口施用10 mg/kg的实施例54、61、73、74、86和113的化合物后所述化合物在大鼠脑中的平均浓度-时间曲线。每个点表示4只大鼠的平均值 $\pm$ SD。

图3

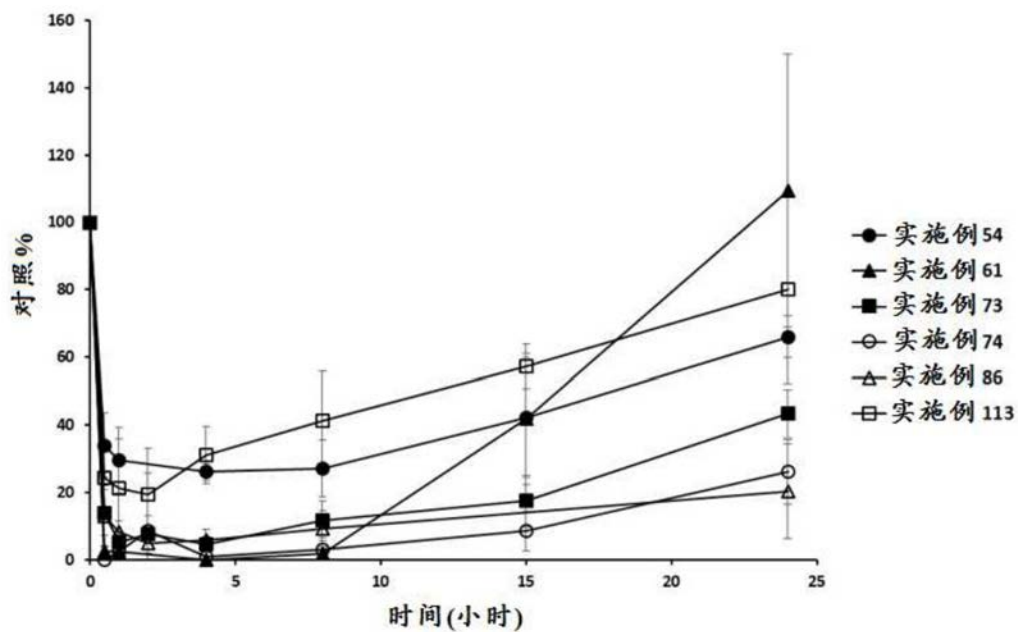


图4. 在经口施用10 mg/kg的实施例54、61、73、74、86和113的化合物后大鼠ADR中的多巴胺- β -羟化酶活性。每个点表示4只大鼠的平均值 $\pm$ SD。

图4